Med 120

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik des
Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. Bürger-Prinz)

Zum Problem der Erfassung von Ausmaß und Schnelligkeit der Toleranzentwicklung bei fortgesetzter therapeutischer Opiatanwendung

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Werner Berg
aus Hagen

1961

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik des
Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. Bürger-Prinz)

Zum Problem der Erfassung von Ausmaß und Schnelligkeit der Toleranzentwicklung bei fortgesetzter therapeutischer Opiatanwendung

BIBLIOTHEK

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Werner Berg
aus Hagen

1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 9.2.1962
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. Malorny
Referent: Privat-Dozent Dr. Schrappe
Korreferent: Professor Dr. Bürger-Prinz

MEINEM VATER

ZUM GEDÄCHTNIS

Inhaltsverzeichnis:

Einleitung Seite 1

Die Toleranzentwicklung und ihre Bestimmung Seite 2

A. Wesen und praktische Bedeutung Seite 2

B. Tierexperimentelle Untersuchungen und ihre Kritik Seite 6

C. Die Toleranzbestimmung beim Menschen Seite 9

Eigene Untersuchungen zum Toleranzproblem Seite 14

Methodik Seite 14

Ergebnisse Seite 16

I. Faktoren, die keinen Einfluss auf den Schmerz haben Seite 16

II. Die Art der Erkrankungen und ihre Therapie Seite 21

III. Die Bedeutung von persönlichkeits - und sozialabhängigen Faktoren Seite 28

Zur Problematik der Toleranzentwicklung bei therapeutischer Opiatanwendung unter besonderer Berücksichtigung des Schmerzproblems Seite 35

Zusammenfassung Seite 73

Literaturverzeichnis Seite 74

Danksagung Seite 79

Lebenslauf Seite 80

E i n l e i t u n g

Arzneimittel, die spezifisch das bewusste Erleben einer Empfindung verändern, gewinnen therapeutisch zunehmend an Bedeutung.Es sei hier nur erinnert an die Gruppe der Tranquilizer, die leistungssteigernden Stimulantien wie z.B. Coffein und Pervitin und das euphorisierend - analgetisch wirkende Morphin und seine pharmakologischen Derivate. Eine optimale Therapie erfordert eine genaue Kenntnis der Wirkungsstärke des Medikaments in zeitlicher und quantitativer Hinsicht, wobei sich jedoch objektive Messbarkeit und subjektive Wirksamkeit nicht zu decken brauchen. Eine exakte Bestimmung subjektiver Wirkungen in Relation zur Dosis und Zeit stösst nämlich auf sehr grosse Schwierigkeiten, die m.E. ihre Ursache in dem prinzipiellen Unterschied von objektivem und subjektivem Erkennen haben. Die objektive Wirkung eines Medikaments, z.B. auf Blutdruck, Reflexe etc. führt zu morphologischen oder funktionellen Veränderungen im Organismus, die, entweder direkt oder unter Zuhilfenahme physikalischer und chemischer Methoden,den Sinnen eines Beobachters zugänglich gemacht werden können. Hingegen wird eine Wirkung auf das subjektive Befinden nur von der Versuchsperson bzw. dem Kranken wahrgenommen, sie ist in keiner Weise objektiv fassbar. Der Beobachter ist ganz auf die subjektive Aussage des Probanden ange-

wiesen (BEECHER 1952). Eine weitere Schwierigkeit ist zu bedenken. Experimentelle Bedingungen verändern zwar nicht die objektiven und mehr oder minder genau messbaren Arzneimittelwirkungen. Soll jedoch das persönliche Erlebnis einer Medikamentenwirkung erfasst werden, so wandelt sich dieses unter der experimentellen Situation oft derart, dass ein Vergleich der so gewonnenen Ergebnisse mit den unter nicht - experimentellen Verhältnissen kaum noch möglich ist. Die Erforschung dieses weithin noch unerschlossenen pharmakologischen Gebietes ist gewiss problematisch, sie eröffnet jedoch den Zugang zu therapeutisch wie wissenschaftlich wichtigen Erkenntnissen.

Ein Problem dieser Art liegt der Bestimmung von Ausmass und Schnelligkeit der Toleranzentwicklung bei therapeutischer Opiatanwendung zugrunde. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, die Problematik der analgetischen Toleranzentwicklung und ihrer Bestimmung darzustellen und, soweit möglich, im einzelnen zu untersuchen.

Die Toleranzentwicklung und ihre Bestimmung.

A. Wesen und praktische Bedeutung:

Gewöhnung ist ein allgemeines biologisches Phänomen. Mit der steten Wiederholung eines Reizes gewinnt

der Organismus zunehmend die Fähigkeit, die Wirkungen desselben aufzuheben und das den Umständen nach mögliche optimale biologische Gleichgewicht wiederherzustellen, d.h., er wird tolerant. Auch gegenüber der analgetischen Wirkung des Morphins und der morphinähnlichen Verbindungen verhält sich der Organismus in dieser Weise. Bei fortgesetzter Verabreichung verlieren diese Verbindungen ihre Wirksamkeit und machen eine stete Erhöhung der Dosierung erforderlich, wenn der gleiche Effekt erzielt werden soll.

Diese Toleranzentwicklung beschränkt sich jedoch nur auf bestimmte pharmakologische Eigenschaften des Morphins und der morphinähnlichen Verbindungen, die SCHAUMANN (1954) als spezifische den unspezifischen Wirkungen gegenüberstellt. Toleranz tritt ein gegenüber: Analgesie,Euphorie, Erbrechen, Hemmung der Magen - Darmmotilität, Atemdepression u.a..Keine Toleranzentwicklung ist feststellbar bei : zentraler Erregung (Krampfwirkung),Bradykardie, Erregung der Darmmotilität und Allgemeintoxizität. Diese unterschiedliche Toleranzentwicklung hat eine Verstärkung der unspezifischen Wirkungen bei chronischer Anwendung zur Folge und führt bei Tieren, bei denen die Krampfwirkung als die unmittelbare Todesursache anzusehen ist, zu einer paradoxen Erniedrigung derLetaldosis. Dadurch nämlich, dass gegen die der Krampfwirkung

antagonistische " narkotische " Wirkung Toleranz eintritt, gegen erstere jedoch nicht, kann bei chronisch morphinisierten Tieren die tödliche Dosis kleiner werden, wie dies SOLLMANN (1924) bei der Ratte und TATUM und Mitarbeiter (1929) beim Kaninchen fanden. Aber auch zwischen den toleranzfähigen Wirkungen dissoziiert die Toleranzentwicklung, sowohl zeitlich als auch quantitativ (SEEVERS 1953) .Beim Menschen wird die atemdepressorische Morphinwirkung am schnellsten und vollständigsten toleriert. Es folgen - und dies ist für die Therapie von Bedeutung - die sedative und die analgetische, sowie die mit dieser verbundene euphorisierende Wirkung des Morphins. Die nächsten Glieder dieser kontinuierlichen Reihe sind Erbrechen, Diuresehemmung und Miosis, denen sich schliesslich Übelkeit,Anorexie und zuletzt Obstipation anschliessen. Die Individualität des einzelnen Kranken mag durchaus Umstellungen in dieser Reihenfolge bedingen.

Die klinisch - praktische Bedeutung der Toleranzentwicklung für den Arzt liegt in dem Zwang , die therapeutische Dosis fortlaufend zu erhöhen. Dadurch aber fördert er einen Prozess, der nach SEEVERS (1954) in enger Rückkoppelung mit dem Toleranzanstieg abläuft und schliesslich zu dem Zustand der " physical dependence [I] " führt. Nur fortwährende Zufuhr des

---

I) Siehe Kopfnote Seite 5

I) Die Begriffe " körperliche Abhängigkeit " bzw. " Hörigkeit " (SCHAUMANN 1957) umschreiben nach SCHRAPPE (1959) die physical dependence nur unvollkommen. Beide Begriffe überbetonen in einseitiger Weise die psychischen bzw. somatischen Entäusserungsformen der physical dependence, ohne diese selbst,die unter Umständen des einen oder anderen Aspektes entbehren kann, zu treffen. So fehlt der physical dependence bei einem an einer endogenen Psychose Erkrankten die " Hörigkeit " vollkommen. Andererseits sind die Abstinenzzeichen nach SCHRAPPE nur eine somatische Entäusserungsform der physical dependence ; über andere kann bis heute noch nichts Verbindliches ausgesagt werden.

- -

Analgeticumsvermag diesen Zustand zu verschleiern, der sich nach Morphinentzug im Abstinenzsyndrom zu erkennen gibt. Der Kranke erlebt diese Entziehungserscheinungen häufig - aber nicht in allen Fällen (!); siehe Kopfnote S. 5 - als einen äusserst qualvollen Drang, sich um jeden Preis in den Besitz des Medikamentes zu setzen.

Die Verordnung von Morphin über einen längeren Zeitraum birgt ausserdem die Gefahr einer echten Morphinintoxikation in sich, wie SCHRAPPE (1959) zeigen konnte. Dieses Krankheitsbild geht nicht selten mit symptomatischen, süchtigem Verhalten einher.Vom Morphinismus unterscheidet sich die chronische Morphinintoxikation,wie sie in dieser Form nur beim chronischen Schmerzkranken beobachtet wird, durch die körperlichen Intoxikationserscheinungen und vor allem dadurch, dass die süchtigen Verhaltensweisen als persönlichkeitsfremd aus der Intoxikation als Ausdruck einer exogenen Reaktion im Sinne BONHOEFFER s hergeleitet werden können. Dieser gar nicht so seltene, schwere, die

zwischenmenschlichen Beziehungen äusserst belastende Zustand ist nach SCHRAPPE ohne weiteres vermeidbar durch Verabreichung möglichst kleiner Dosen an Morphin und ähnlich wirkenden Verbindungen bzw. durch ihren vorübergehenden und teilweisen Ersatz durch Barbiturate, Phenothiazine und andere Sedativa. Besonders bewährt in dieser Hinsicht haben sich Morphin-Mischpräparate, die einen geringen Zusatz eines Morphinantagonisten enthalten.

So gelingt es wohl in vielen Fällen, psychisch gesunde Patienten aus ihrer unverschuldeten Bindung zu befreien Allein die Gefahr ist gross, und gross auch die Verantwortung des behandelnden Arztes, vor allem gegenüber jenen Kranken, mit deren, sei es auch nur vorübergehenden, Besserung gerechnet werden muss. Dem unheilbaren, unter seiner Krankheit körperlich wie seelisch schwer leidenden Kranken wird er jedoch seine Hilfe nicht versagen und ihm seinen Todeskampf durch eine ausreichende, den Schmerz sicher lindernde Verordnung von Morphin und den morphinähnlichen Verbindungen erleichtern.

B. Tierexperimentelle Untersuchungen und ihre Kritik:

Die Bedeutung für das Suchtproblem und für die Therapie führte zur eingehenden qualitativen und quantitativen Untersuchung der Toleranzentwicklung im Tierexperiment, nicht zuletzt in der Hoffnung, zu Ergebnissen zu ge-

Tabelle 1

Autor	Tierart	Schmerzreiz	Verbind.	Dosis	Toleranz nach
Matschulan 1937	Meerschwein.	farad.Hautreize	Morphin	-	15 - 18 Tg.(Frühjahr) 3o - 33 Tg.(Herbst)
Scott,Chen u.a.1947	Hunde	modifiz.Meth. n.Hardy,Wolff u.Goodell	Methadon	5mg/kg	32 Tg.
	Ratten	Haffner's Methode	Methadon	3omg/kg	27 Tg. = 31 min Wirkungsdauer(116 min Wirkungsdauer zu Beginn
	"	"	Morphin	5mg/kg	27 Tg. = 47 min Wirk.dauer (145 min " " zu Beginn)
Wikler u. Frank 1947	Hunde	Zahnschm.-reaktion	Methadon	1 bis 5 mg/kg	1 Wo.(L mg/kg) 8 Wo.(5 mg/kg)
Wikler 1948	Spinalhunde		Morphin	2 bis 5 mg/kg	hohe u. schnelle Toleranz
Lewis 1949	Ratten	konst.Strahl.-Wärme	Morphin	lo mg/kg	6 Wo. = 4o % d. verlängerten Reaktionszeit b.
			andere mo.-ä.Verb.	äquiaktiv	6 Wo. = 5o % voller Analgesie
Bianchi u. Mitarb. 1954	Mäuse	Haffner's Methode	Morphin	8o mg	lo Tg. = bei 61% 22 Tg. = bei 26%
	"	"	Pethidin	8o mg	lo Tg. = bei 55% 22 Tg. = bei 53%
	"	"	Methadon	8o mg	lo Tg. = bei 8o% 22 Tg. = bei 27% der Tiere Analgesie
Herken u. Hoffmann 1956	Ratten	-	Morphin	lo mg/kg	3o Tg.
	"	-	3-oxy-N-methylmorphinan	2 - 3 mg/kg	3o Tg.
Zirm u. Pangratz 1959	Mäuse	Pfötchenreaktion	Morphin	1mg/2ogr KG	14 Tg.

langen, die auch auf den Menschen zutreffen. Tabelle 1 gibt eine vergleichende Übersicht über die Arbeiten von 8 Forschern, die sich mit der Toleranzentwicklung gegenüber dem analgetischen Effekt des Morphins befasst haben. Die Zeitspanne, nach der Wirkungsverlust der Anfangsdosis eintritt, variiert von Autor zu Autor je nach Tierart, Methode und verabfolgtem Analgeticum zwischen 1 und 6 Wochen. Man findet für die Bestimmung der analgetischen Toleranzentwicklung die Einschränkung bestätigt, die nach SCHAUMANN (1957) für die analgesimetrische Methodik allgemein gilt: es ist nur eine relative Bestimmung der analgetischen Wirksamkeit eines Präparates im Vergleich zu einem Standardpräparat möglich. Durch die zeitlichen Extremwerte (1 bis 6 Wochen) sind jedoch Grenzen gesetzt, innerhalb derer eine mittlere Toleranzzeit zu suchen ist, die den wahren Verhältnissen am ehesten entspricht. Dabei stimmen alle Autoren darin überein, dass auch für die Analgesie das Ausmass und die Schnelligkeit des Toleranzeintritts durch die Häufigkeit und die Höhe der Einzeldosen bestimmt werden. Von dieser Gewöhnung werden im Verlauf der Experimente mit gewissen individuellen Zeitunterschieden stets alle Tiere erfasst. Diese Feststellung ist für die Betrachtung der Verhältnisse beim Menschen von besonderer Wichtigkeit.

HERKEN und Mitarbeiter (1956) berichten über interessante Versuche zur Aufhebung der Gewöhnung an Morphin

durch den Phenyldiallylessigsäureester des Diäthylaminoäthanols. Nach 3o - tägiger Verabreichung von 10 mg Morphin/kg trat bei den behandelten Albinoratten vollständiger analgetischer Wirkungsverlust ein. Diese Gewöhnung wurde durch einmalige Verabreichung des oben genannten Esters aufgehoben. HERKEN und Mitarbeiter nehmen an, dass der Ester einen normalerweise untergeordneten durch den Toleranzprozess aber aktivierten fermentativen Abbaumechanismus hemmt. Evtl. therapeutische Auswirkungen dieser Versuche müssen abgewartet werden.

Gegen eine einfache Übertragung der im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen müssen Bedenken erhoben werden. Sie betreffen im wesentlichen die analgesimetrischen Bestimmungsmethoden.

Alle Tierexperimente gründen sich auf eine objektiv beobachtbare Schmerzreaktion, den unbewusst ablaufenden Schmerzreflex (BEECHER 1952). Der Zusammenhang zwischen dem schmerzlindernden Vermögen einer Verbindung und der Unterdrückung der getesteten Reflexe ist jedoch keineswegs geklärt. So hat das Aspirin, dessen analgetische Fähigkeit beim Menschen ausser Zweifel steht, im Tierversuch keine Wirkung (BEECHER 1952). Der rein als Reflexverhalten definierte pharmakologische Schmerzbegriff entspricht nicht dem, was man

in der Therapie darunter versteht. Nach BEECHER (1956) beruht die Therapie des Schmerzes nicht so sehr auf einer Dämpfung der Perzeption des schmerzhaften Reizes als auf einer Änderung der Interpretation der Schmerzempfindung, d.h., des bewussten Schmerzerlebnisses.

Eine einfache Übertragung der tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen würde ausserdem zu toxischen Dosierungen führen. Der üblichen analgetischen Dosis im Tierversuch von 5 mg Morphin/kg entspräche beim Menschen eine Gesamtdosis von 200 mg (SCHAUMANN 1957). Auch hier zeigt sich klar, dass klinische Therapie und Tierexperiment auf verschiedene Morphinwirkungen abgestellt sind.

So müssen wir zusammenfassend feststellen, dass die im Tierexperiment gefundene analgetische Toleranzentwicklung eine Morphinwirkung betrifft, die nur in einem unklaren, schwer zu bestimmenden Zusammenhang zu den therapeutischen Eigenschaften des Morphins steht.

C. Die Toleranzbestimmung beim Menschen:

Untersucht man nun die Möglichkeiten, die analgetische Toleranzentwicklung am Menschen zu studieren, so zeigen sich kaum überwindbare Schwierigkeiten.

Versuche am gesunden Menschen - wegen der Suchtgefährdung ethisch fragwürdig und in ihrem Ausmass beschränkt - führten bei einer den Tierexperimenten ähnlichen Methodik zuwiderspruchsvollen Ergebnissen. Es zeigte sich nämlich, dass beim Menschen die Schmerzschwelle unter den üblichen therapeutischen Dosen kaum und auch dann nur in wechselndem Umfange heraufgesetzt ist. (DODDS 1945, THORP 1946, SONNENSCHEIN 1949 u.a.). Immerhin haben sehr sorgfältig durchgeführte Untersuchungen in neuerer Zeit beachtliche Ergebnisse gebracht (GRÜNTHAL 1953). Zwischen diesen Versuchen und den tatsächlichen Verhältnissen beim chronischen Schmerzkranken klafft dennoch eine beträchtliche Lücke, die aber nicht so gross ist wie zu den experimentellen Tierversuchen (SCHRAPPE 1958). Nach BEECHER (1956) fehlt dem experimentellen Schmerz beim gesunden Menschen die qualvolle Unabweisbarkeit. Er ist primär eine Schmerzempfindung und erst sekundär ein Schmerzerlebnis.

SCHAUMANN schlägt zur vergleichenden Prüfung am Menschen vor, statt der schwer bestimmbaren analgetischen Wirkung des Morphins die Fähigkeit heranzuziehen, das dyspnoische Erstickungsgefühl zu unterdrücken. Für das Toleranzproblem bleibt jedoch die Frage offen, inwieweit zwischen beiden gefragten

Erscheinungen eine Dissoziation in der Gewöhnung besteht. Versuche hierzu liegen, soweit bekannt, noch nicht vor.

So werden wir auf den kranken Menschen zurückverwiesen, für den zweifellos der Schmerz eine andere Bedeutung gewinnt wie der experimentelle für die Versuchsperson (BEECHER 1952).

Wenn erst in jüngster Zeit von SCHRAPPE und BERG (1959) zum ersten Mal der Versuch unternommen wurde, Ausmass und Schnelligkeit der Toleranzentwicklung des Morphins am chronischen Schmerzkranken zu bestimmen, so ist der Grund hierzu in der prinzipiellen Schwierigkeit zu suchen, den chronischen Schmerz und das ihm zugehörige Schmerzerlebnis in ihrer Grösse zu bestimmen. Wir sind auf die Aussagen des Kranken selbst angewiesen mit der Fülle unkontrollierbarer subjektiver Einflüsse.

Da die Untersuchung von SCHRAPPE und BERG dieser Arbeit zugrundegelegt wurde, sei sie kurz referiert: Die oben geschilderten Schwierigkeiten veranlassten uns, von einer Schmerzmessung beim einzelnen Patienten ganz abzusehen und eine mathematisch - statistische Bearbeitung des Problems zu versuchen. Lediglich aus der Tatsache, dass

die Patienten Opiate erhielten, schlossen wir, dass diese Kranken an Schmerzen litten, denen irgend ein Krankheitsprozess zugrunde lag.
Wir kamen dabei im wesentlichen zu folgenden Ergebnissen:

1.) Bei Kranken, die während der Behandlung verstarben, entwickelte sich eine Toleranz gegenüber Morphin und mo.ä.Verb.,die im Mittel alle 7 Tage eine Erhöhung der täglichen Morphindosis um ca. 3,5 mg notwendig machte.

2.) Bei lognormaler Streuung der Einzelwerte gelangte ein nicht geringer Teil der Kranken vorübergehend oder ständig in sehr hohe Tagesdosisbereiche.

3.) Ein Vergleich mit Patienten, die nach erfolgter Behandlung wieder entlassen werden konnten, zeigte, dass deren mittlerer wöchentlicher Steigerungsbetrag mit ca. 1 mg Morphin signifikant niedriger lag. Neben der Verschiedenheit der Kurzstreckenprognose der Krankheit dieser Patienten räumten wir der Zurückhaltung der behandelnden Ärzte in der Anwendung von Morphin und mo.ä. Verb. bei den wieder zur Entlassung kommenden Patienten einen wesent-

lichen Einfluss auf die verschiedenartige Toleranzentwicklung ein.

4.) Diese Aussagen gelten nur unter massenstatistischen Bedingungen. Im Einzelfall unterliegt die Toleranzentwicklung zahlreichen fördernden und hemmenden Einflüssen, die die Gewöhnung in unvorhersehbarer Weise bestimmen.

Es schien nun reizvoll, das umfangreiche Material, das den Untersuchungen von SCHRAPPE und BERG zugrunde lag, näher zu analysieren. Es war zu hoffen, dass aus der komplexen Vielfalt der Bedingungen sich einige wesentliche Faktoren herausarbeiten liessen, die die gewonnenen Erkenntnisse klären und vertiefen möchten.

Eigene Untersuchungen zum Toleranzproblem

M e t h o d i k

Von dem gesamten Material, das SCHRAPPE und BERG für ihre Arbeit auswerteten, standen für die vorliegende Untersuchung die Krankengeschichten von 2 Hamburger Kliniken, insgesamt 185 Fälle, zur Verfügung. Die Patienten waren aus Betäubungsmittel - Kontrollbüchern ermittelt worden. Nicht berücksichtigt wurden lediglich diejenigen Patienten, deren Anfangsdosis 50 mg Morphin/ tgl. überschritt. So konnten sehr wahrscheinlich die meisten Patienten ausgeschieden werden, bei denen bereits vor der Aufnahme in das Krankenhaus Toleranz in stärkerem Masse eingetreten war.

Fast alle Patienten erhielten im Laufe der Behandlung und oft gleichzeitig verschiedene morphinähnliche Verbindungen, so dass eine Umrechnung auf äquiaktive Dosen Morphin vorgenommen werden musste, sollte eine statistische Auswertung überhaupt möglich sein. Dabei wurde in Anlehnung an die von EDDY, HALBACH und BRAENDEN mitgeteilten Daten 10 mg Morphin mit:

50 mg Pethidin (Dolantin)
10 mg Oxycodon (Eukodal)
7,5 mg Ketobemidon (Cliradon)
5 mg Methadon (Polamidon)
2 mg Hydromorphan (Dilaudid) und
2 mg Levorphan (Dromoran)

als analgetisch äquiaktiv betrachtet.

Die " Morphinwerte " , mit denen wir alle Berechnungen durchführten, wurden zur Ausschaltung von Tagesschwankungen der Dosis wochenweise zusammengefasst. Es ergab sich, dass die Wochenwerte lognormal verteilt waren (Prüfung mittels der X^2- Methode).

Die einzelnen Fälle wurden in verschiedener Richtung zusammengefasst und auf signifikante Unterschiede in der Zunahme der wöchentlichen mittleren Morphindosis bzw. auf signifikante Merkmalhäufungen geprüft. Bei der ausserordentlich starken Streuung der Einzelwerte war die Aufspaltung in Untergruppen gewiss ein gewagtes Unternehmen. Es war aber doch zu hoffen, zumindestens einige Faktoren der Toleranzentwicklung wahrscheinlich zu machen, die eine vorsichtige, verallgemeinernde Interpretation zuliessen.

E r g e b n i s s e :

I.) Faktoren, die keinen Einfluss auf den Schmerz haben.

Abb. 1 soll die Beziehungen zwischen der Gesamtdauer der Opiatanwendung bis zur Todeswoche und dem Grad der Toleranzentwicklung darstellen. Es zeigt sich, dass innerhalb der einzelnen Gruppen mit dem Anstieg der kurzfristigen Lebenserwartung die wöchentliche Durchschnittdosis absinkt. Mit der Besserung der Kurzstreckenprognose ihrer Krankheit wurden die Patienten, die während der Behandlung verstarben, ganz offensichtlich immer stärker ähnlich den Patienten behandelt, die wieder entlassen werden konnten. Diese Feststellung macht es sehr unwahrscheinlich, dass es auch mit einem wesentlich grösseren Kollektiv, als von SCHRAPPE und BERG untersucht, möglich sein könnte, den Toleranzanstieg über einen 16 Wochen wesentlich überschreitenden Zeitraum in vorausberechneter Weise zu verfolgen.

Eine zunächst vermutete Altersabhängigkeit der Gewöhnung konnte an diesem Material nicht bestätigt werden. Ebenso liessen sich keine durch die Geschlechtszugehörigkeit bedingten Unterschiede nachweisen; innerhalb beider Gruppen nahm der Toleranzanstieg einen ziemlich gleichen Verlauf.

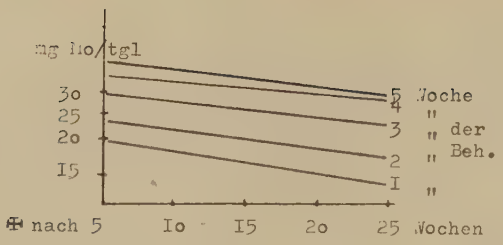

Abb. 1 a. Beziehungen zwischen der mittleren Tagesdosis Morphin in den ersten 5 Wochen der Opiatanwendung und der kurzfristigen Lebenserwartung (Zeitdauer von Beginn der Opiatanwendung bis zur Todeswoche). Zur Darstellung dieser Beziehung wurden die Pat. nach ihrer kurzfristigen Lebenserwartung gruppenweise zusammengefasst. Die mittleren Tagesdosen Morphin der einzelnen Gruppen wurden für jede Woche der Opiatanwendung in zeitlichen Querschnitten der Toleranzentwicklung kurvenmässig erfasst (siehe Beispiel 1 b.).Die sich so ergebenden Kurven lassen mit dem Anstieg der kurzfristigen Lebenserwartung einen durchschnittlichen Abfall der mittleren Tagesdosis Morphin erkennen.

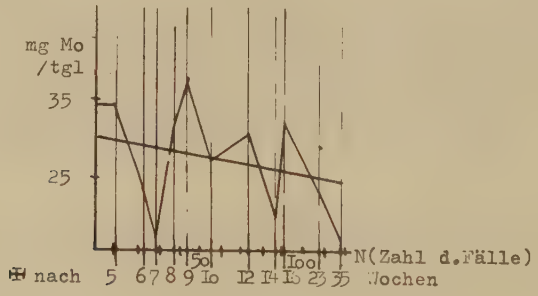

Abb. 1 b. Die Beziehungen zwischen der mittleren Tagesdosis Morphin 3 Wochen nach Beginn der Opiatanwendung und der Lebenserwartung.Der Wochenabstand auf der Abszisse ist durch die Fallzahl der nach Lebenserwartung geordneten Patientengruppen festgelegt.Die Kurve lässt mit dem Anstieg der kurzfristigen Lebenserwartung einen durchschnittlichen Abfall der mittleren Tagesdosis erkennen.

Von wesentlicher Bedeutung ist der Einfluss des Körpergewichtes auf die Höhe der mittleren Wochendosis. Es besteht ein signifikanter Unterschied der wöchentlichen Mittelwerte für die 3. und 4. Woche zwischen jenen Patienten, deren Gewicht unter 60 kg und jenen, deren Gewicht über 60 kg lag (geprüft im t - Test). Für die folgenden Wochen ist diese Beziehung mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, jedoch bei abnehmender Fallzahl nicht mehr statistisch zu sichern.

Abb. 2 informiert über die Gewichtsverteilung des Materials. In Abb. 3 sind die mittleren Tagesdosen beider Gruppen in Beziehung zur Zeit dargestellt. Beiden Gruppen, in denen nur die verstorbenen Patienten berücksichtigt wurden, lagen folgende Zahlen zugrunde:

Körpergewicht:	unter 60 kg			über 60 kg		
	$\log_{Dosis}$	s	N	$\log_{Dosis}$	s	N
1. Woche	1,03	0,34	34	1,09	0.30	35
2. Woche	1,11	0,40	34	1,25	0,27	35
3. Woche	1,19	0,35	34	1,36	0,31	35
4. Woche	1,22	0,39	34	1,4o	0,30	35
5. Woche	1,27	0,36	32	1,43	0,42	34
6. Woche	1,39	0,27	26	1,45	0,43	31
7. Woche	1,36	0,56	21	1,49	0,33	28
8. Woche	1,47	0,30	21	1,57	0,14	27

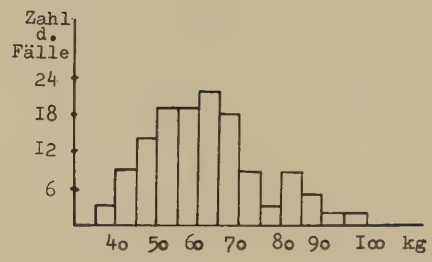

Abb. 2 Gewichtsverteilung des Materials.

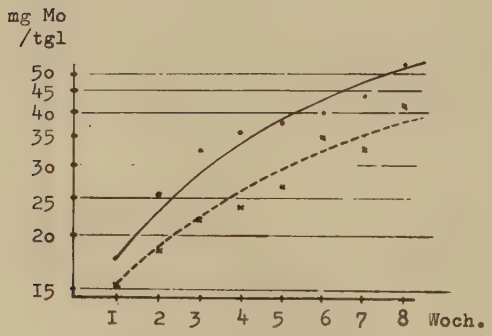

Abb. 3 Beziehungen zwischen den mittleren Tagesdosen Morphin und der Dauer fortgesetzter Medikation.
x ---- x unter 60 kg., .____ . über 60 kg.

Die Konzentration des gelösten Analgeticums im Körper, nicht die absolute Höhe der verabfolgten Dosis, bestimmt die Wirkungsstärke. Diese tierexperimentelle Erfahrung scheint sich am Menschen auch hinsichtlich der Toleranzentwicklung zu bestätigen, wenn man die mit Hilfe des mittleren Durchschnittgewichtes berechneten wöchentlichen Dosen Morphin mg/kg beider Klassen gegenüberstellt:

Körpergewicht:	unter 60 kg	über 60 kg
	(Ø = 51,5 kg)	(Ø = 74,0 kg)
1. Woche	2,1 mg/kg	1,7 mg /kg
2. Woche	2,4 "	2,4 "
3. Woche	3,0 "	3,1 "
4. Woche	3,2 "	3,4 "
5. Woche	3,6 "	3,6 "
6. Woche	4,7 "	3,8 "
7. Woche	4,4 "	4,2 "
8. Woche	5,7 "	5,0 "

Beide Patientengruppen zeigen innerhalb der ersten 5 Wochen wöchentliche Durchschnittswerte, die um weniger als 10% - der üblichen biologischen Fehlerbreite - voneinander abweichen. Auch in den letzten 3 Wochen lässt die Differenz der Werte noch einen statistischen gleichen Trend vermuten.

Es war nun interessant zu prüfen, ob die vermutlich von den Ärzten meistens nicht berücksichtigte Gewichtsabhängigkeit der Dosierung die Toleranzentwicklung bei den Patienten, die später wieder entlassen werden konnten, zu beeinflussen vermochte, obwohl offensichtlich ärztlicherseits eine Gewöhnung vermieden werden sollte. Eine Übersicht der wöchentlichen Mittelwerte ergibt nur einen etwas stärkeren Anstieg in der Klasse der mindergewichtigen Patienten. Berechnet man jedoch die wöchentlichen Dosen Morphin mg/kg, so wandeln sich die Verhältnisse in erstaunlicher Weise:

E n t l a s s e n e :

Körpergewicht:	unter 60 kg (Ø = 51,2 kg)	N	über 60 kg (Ø = 69,5 kg)	N
1. Woche	1,7 mg/kg	24	1,8 mg/kg	28
2. Woche	2,3 "	24	1,9 "	28
3. Woche	2,9 "	24	2,1 "	27
4. Woche	3,1 "	24	2,1 "	27
5. Woche	2,8 "	23	1,7 "	23
6. Woche	3,5 "	18	2,2 "	20

Innerhalb von 6 Wochen verdoppelt sich die zur Schmerzlinderung notwendige Dosis mg/kg bei den Patienten, deren Gewicht unter 60 kg lag, während die über 60 kg schweren Patienten nur eine sehr geringe Gewöhnung aufweisen.

Ausmass und Schnelligkeit der Toleranzentwicklung hängt vor allem von der Dosierung ab (SCHAUMANN 1957). Eine wichtige mitbestimmende Grösse dieser Dosierung ist das Körpergewicht. Eine Nichtbeachtung dieses Faktors kann - so scheint es - wesentliche therapeutische Absichten zunichte machen. Dies zeigt sich auch in einem Vergleich der Entlassenen mit den gewichtsentsprechenden Gruppen jener Patienten, die während der Behandlung verstarben. Die Toleranzentwicklung bei den entlassenen Patienten, deren Körpergewicht unter 60 kg lag, kommt zumindest in den ersten 4 Wochen den Verhältnissen jener Patienten gleich, die während der Behandlung verstarben. Eine im Verhältnis zum Gewicht zu hohe Dosierung erzwang, so ist zu vermuten, trotz offenkundiger Zurückhaltung der behandelnden Ärzte in der ersten Gruppe diese Toleranzentwicklung. Es kommt offensichtlich darauf an, nicht schematisch Morphin und ähnlich wirkende Verbindungen zu verabfolgen, sondern nach mg/Kg zu dosieren. Eine endgültige Klärung dieser Fragen könnte vielleicht an einem statistisch umfangreicheren Material erbracht werden.

Der Einfluss der Körpertemperatur auf die Wirkungsstärke des Morphins, wie er von verschiedenen Autoren beschrieben wird, wurde nicht untersucht.

II.) Die Art der Erkrankungen und ihre Therapie

Welche Erkrankungen waren es nun, die so schwere und nicht zu behebende Schmerzen verursachten, dass eine langdauernde Opiatanwendung notwendig wurde? Von 185 Patienten erkrankten 171 an einer bösartigen Geschwulst; nur 17 Patienten litten unter anderen Übeln. In Abb. 4 sind die Art und Verteilung der Erkrankungen dargestellt. Danach bestehen zwischen den Entlassenen und den Verstorbenen keine wesentlichen Unterschiede. Nur die nichtkarzinogenen Leiden überwiegen infolge der günstigeren Prognose bei den Patienten, die wieder entlassen wurden. Der Häufigkeit nach stehen das Bronchial-Karzinom und die geschlechtsspezifischen weiblichen Krebse an erster Stelle. Die hohe Zahl letzterer erklärt das Überwiegen der weiblichen Patienten im vorliegenden Material. Die hier wiedergegebene Verteilung maligner Erkrankungen ist nur bedingt repräsentativ, da die Schwierigkeiten in der Beschaffung der Krankengeschichten durch zufällige äussere Einflüsse von Station zu Station wechselten. Annähernd jedoch stimmt die dargestellte relative Häufigkeit der einzelnen Tumoren mit der allgemeinen medizinischen Statistik überein.

Zu den schwersten chirurgischen Eingriffen gehören ohne Zweifel die Operationen maligner Tumoren. Es lag die Vermutung nahe, dass zur Bekämpfung der postoperativen Schmerzen besonders hohe Morphin-Gaben not-

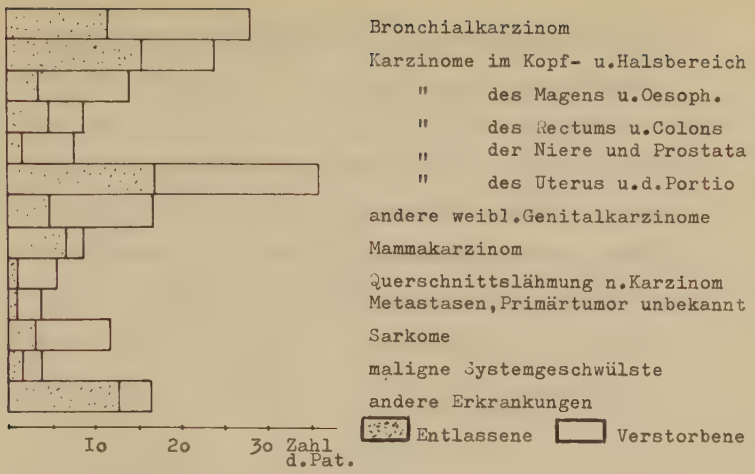

Abb. 4 Art und Verteilung der Erkrankungen.

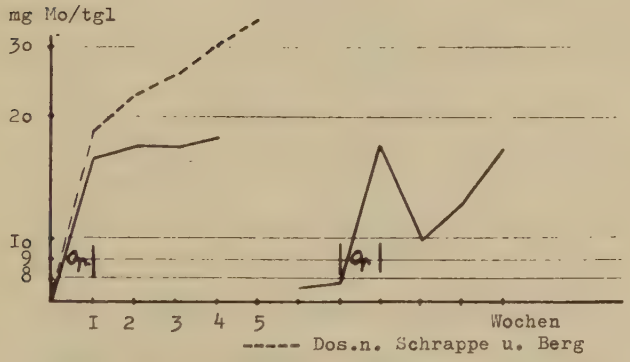

Abb. 5 Der Einfluss von Operationen auf die mittlere Tagesdosis Morphin dargestellt in Beziehung zur Dauer fortgesetzter Medikation.

wendig waren, und der Toleranzprozess einen deutlichen Anstieg zeigen würde.

Zunächst fällt die zahlenmässig geringfügige Bedeutung operativer Eingriffe auf. Von 185 Patienten wurden lediglich 35 operiert, davon 18, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben.

5	Pat.	Witzelfistel
8	"	Anuspraeter
6	"	Lobektomie
2	"	Laparotomie
2	"	op. Freileg. d. Wirbelsäule
1	"	Mamma - Amputation
1	"	Bein - Amputation
1	"	Oesophagusresektion
4	"	leichtere Operationen
2	"	Tracheotomie
3	"	Chordotomie

Von diesen Operationen wurden 17 zu Beginn und 13 zu irgendeinem Zeitpunkt während einer mindestens über 4 Wochen reichenden Opiatanwendung durchgeführt. Die Tracheotomien und die Chordotomien sind nachfolgend nicht mit berücksichtigt und werden gesondert besprochen. Die Gruppen der Entlassenen und der verstorbenen wurden zusammengefasst, da sich kein Unterschied zwischen ihnen

zeigte. In Abb. 5 sind die quantitativen Verhältnisse wiedergegeben. Die Werte der 13 Patienten, die nach Beginn der Opiatverordnung operiert wurden, wurden ungeachtet der Gesamtdauer der Morphinmedikation auf die Operationswoche hin geordnet. Die Höchstdosen betrugen in 2 Fällen 50 mg Morphin täglich. Vergleichsweise wurden die mittleren Wochendosen des Gesamtkollektivs nach den Angaben von SCHRAPPE und BERG (1959) mit eingezeichnet.

Die Morphindosen liegen nach der Operation wesentlich unter den analgetischen Gaben, deren die übrigen Patienten zu ihrer Schmerzlinderung bedurften. Die Ursache hierzu mag zum Teil darin begründet sein, dass die Operationsindikation erfahrungsgemäss meist nur in den relativ erträglichen Frühstadien des Malignoms gegeben ist. Zum anderen - so glauben wir - wurde der postoperative Schmerz vom Patienten als Folge eines zwar unerfreulichen, aber zur Heilung notwendigen Eingriffs verstanden und deshalb leichter ertragen als der nur unheilvolle, sinnlose karzinomatöse Schmerz. Deshalb hatten andererseits die Tracheotomien, deren rein palliativer Charakter auch den Patienten nicht zu verbergen war, eine dem Anscheine nach deprimierende Wirkung auf den Kranken, die sich in einer sprunghaften Zunahme des Morphinbedarfs ablesen liess.[I]

- -

I) Siehe Fussnote Seite 24.

Operative Eingriffe, so lässt sich zusammenfassend feststellen, haben in dem zur Untersuchung stehenden Material keinen toleranzfördernden Effekt.

Chordotomien, durchgeführt zur Behebung sonst nicht beeinflussbarer Schmerzen, sind Modellfälle, das Problem süchtigen Verhaltens bei chronischer Morphintoxikation bzw. bei der iatrogenen "Sucht" zu untersuchen. Deshalb sei über die drei chordotomierten Patienten berichtet:

Emma S., 34 Jahre

Vor 1 Jahr Wertheim'sche Operation wegen eines Portio - Ca.II. Seit 1/2 Jahr besteht ein Beckenwandrezidiv mit Abflusstauung und ischialgieformen Schmerzen links, die auch auf Röntgenbestrahlungen nicht zurückgehen. Opiatdosen zwischen 400 u. 600 mg Morphin wöchentlich(überwiegend Pantopon) sind erforderlich. Wegen der anhaltenden Therapieresistenz der Schmerzen Entschluss zur Chordotomie.

Der operative Eingriff führte zu einer vollkommenen Schmerzfreiheit. Als daraufhin die differenten Analgetica abrupt abgesetzt wurden, tra-

- -

I) Sidonie R.: Vor der Tracheot.keine Opiate, danach 413, 513, 753, 1085 mg Morphin/Woche. Gertrud B.: Vor der Tracheot. 50 mg Morphin/Woche, danach 215, 160, 290, 426 bis auf 2900 mg Morphin/Woche ansteigend.

ten erneut starke Schmerzen auf, die eine erneute Opiatmedikation erzwangen. Vermutlich handelte es sich bei diesen Schmerzen um nichts anderes als Abstinenzerscheinungen, die auf das frühere Schmerzerleben, gewissermassen als Endstrecke eines eingefahrenen Verhaltens projiziert wurden. Unter hohen Gaben von Megaphen wurde nun innerhalb weniger Tage die tägliche Morphindosis stufenweise abgebaut, Nach Abklingen der Entziehungserscheinungen erholte sich die Patientin sehr gut. Sie konnte bald aufstehen und klagte über keine wesentlichen Schmerzen mehr. Entlassung 5 Wochen nach der Operation.

Sophie R., 61 Jahre

Seit 1 Jahr hat die Patientin starke Schmerzen, die durch einen inoperablen malignen Tumor an der rechten Beckenschaufel verursacht werden und zu dem ein Primärtumor nicht gefunden werden konnte. Die wöchentlichen äquiaktiven Morphindosen vor der Operation schwanken zwischen 140 und 310 mg (meist als Polamidon). Unmittelbar im Anschluss an die Chordotomie werden keine Schmerzen mehr angegeben. Trotzdem muss über weitere 10 Tage täglich etwa 30 mg Morphin verabfolgt werden. Dann werden unter

gleichzeitiger Gabe von Megaphen (15 ccm s.c. und mehr täglich) die Opiate abgesetzt. 8 Tage lang keine morphinähnlichen Verbindungen mehr, danach erneuter Opiatverbrauch (120 bis 230 mg Morphin /Woche) bis zum Tode, der 8 Wochen nach der Operation eintritt.

Maria R., 51 Jahre
Starke Schmerzen in der linken Leiste und in der linken Bauchhälfte durch ein weit fortgeschrittenes Uterus - Ca. mit Ummauerung beider Ureteren. Die wöchentlichen Morphindosen liegen in den letzten 4 Wochen vor der Operation zwischen 560 und 710 mg. Nach Chordotomie besteht beiderseits Anästhesie bis in Höhe der 8. Rippe. Trotz relativem Wohlbefinden kann auf die Opiatmedikation offenbar nicht ganz verzichtet werden (200 bis 310 mg Morphin/Woche). 4 Wochen nach der Operation Exitus letalis unter den Zeichen der Urämie.

An den chordotomierten Patienten zeigt sich sehr deutlich, dass sich " physical dependence " beim fortgesetzt mit Opiaten behandelten Schmerzkranken in gleicher Weise entwickelt wie beim Morphinisten. Die Vermutung ist naheliegend, dass die während der Morphinmedikation angegebenen Schmerzen oft

zum Teil nichts anderes als pathoplastisch gefärbte leichte Abstinenzsymptome sind. Der Schmerz wäre dann erstes Zeichen nachlassender Morphinwirkung und als solches Ausdruck süchtigen Verhaltens, in das er zunehmend eingebaut wird. In allen drei Fällen lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit eine chronische Morphinintoxikation ausschliessen. Der Schmerz - wir werden später darauf zurückkommen - spielt in der Pathogenese der chronischen Morphinintoxikation eine überragende Rolle. Sein Fortfall unterbricht nach SCHRAPPE (1959) den verhängnisvollen Circulus vitiosus, der zur Intoxikation führt.

Die Therapie der malignen Geschwulsterkrankungen mit Radium - Röntgen - Bestrahlungen und Cytostatika wurde in Bezug auf die Toleranzentwicklung nicht näher untersucht. Die Bestrahlungen wurden zum Teil unregelmässig und zu sehr verschiedenen Zeitpunkten, vom Beginn der Opiatmedikation an gerechnet, durchgeführt, so dass sich keine Vergleichsmöglichkeiten boten. Cytostatika wurden nur selten angewandt.

Eine Reihe von Patienten erhielt Phenothiazin - Präparate, denen zwar kein eigener analgetischer Effekt zukommt, die aber die Wirkung eines Analgeticums verstärken können. Aus der Gruppe der

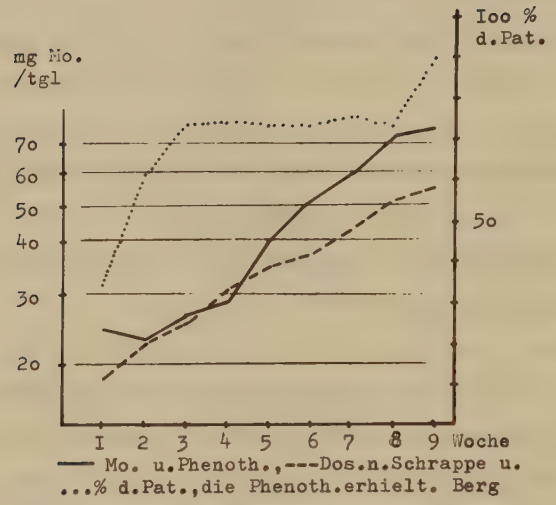

Abb. 6 Der Einfluss einer zusätzlichen Verordnung von Phenothiazinen auf die mittlere Tagesdosis Morphin.

verstorbenen Patienten wurden alle Fälle zusammengefasst, die mindestens 3 Wochen ein Phenothiazin-Präparat erhalten hatten [I]. In Abb. 6 sind die ermittelten Werte von 26 Patienten graphisch erfasst. Zum Vergleich wurden wieder die mittleren Wochendosen des Gesamtmaterials nach SCHRAPPE und BERG mit eingezeichnet. Wahrscheinlich handelte es sich bei den Patienten, die ein Phenothiazin-Derivat erhielten, um sehr schwere Schmerzzustände.

[I]) Pacatal, Atosil, Megaphen; die durchschnittliche Dosis lag zwischen 25 - 100 mg täglich. Auch Meprobamat (Cyrpon) wurde verordnet.

Eine wesentliche Minderung der zur Schmerzlinderung notwendigen Betäubungsmittelgaben konnte durch Verabfolgung von Phenothiazinen offensichtlich nicht erreicht werden.

III) Persönlichkeits-und sozialabhängige Faktoren

SCHRAPPE und BERG (1959) vermuteten persönlichkeits - und umweltabhängige Einflüsse auf die Toleranzentwicklung. Um eine statistische Prüfung dieser Frage zu versuchen, wurden aus dem gesamten Krankengut alle die Fälle ausgesucht, die innerhalb der ersten 8 Wochen nach Beginn der Opiatanwendung eine Wochendosis von 600 mg Morphin und mehr erreichten. Diese Gruppe von 25 Patienten, die somit nach Ausmass und Schnelligkeit die stärkste Toleranzentwicklung aller Krankheitsverläufe aufwies, wurde auf bestimmte soziale Merkmalshäufungen

Tabelle II

Sozialverteilung des Materials

Beruf	alle Pat. (185)	Testgruppe Pat. (25)
Arbeiter	85	14
Beamte u. Angestellte	48	3
Akademiker	2	-
Selbständige	14	1
	149	18
Frauen		
Hausfrauen	75	9
berufstätig	24	4
	99	13
Kostenträger		
Renten u. Pensionen	73	8
Pflichtversicherungen	155	19
Selbstzahler	30	6
	185	25
Familienstand		
ledig	21	4
verheiratet	121	13
verwitwet	29	3
geschieden oder getrennt lebend	10	5
	181	25

im Vergleich zum Gesamtkollektiv statistisch untersucht ("chi"- Test).

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Sozialverteilung des Materials im Vergleich zur Prüfungsgruppe. Nicht erwerbstätige Ehefrauen wurden nach dem Beruf des Mannes sozial eingestuft. Die Unterschiede der Gesamtzahl zwischen den einzelnen Untergruppen sind auf die zum Teil unvollständigen Angaben der Krankenblätter zurückzuführen.

Eine nähere Prüfung zeigte, dass ausser einem alle Unterschiede in der Merkmalsverteilung zufallsbedingt sein konnten.Lediglich die geschiedenen und getrennt lebenden Patienten gehörten mit 5 von insgesamt 10 in sehr signifikanter Weise der Gruppe an, die die grösste Zunahme im Bedarf an schmerzlindernden Mitteln aufwies. Von diesen Patienten erhielten ausserdem 7 von 10 während der Behandlungszeit Phenothiazin - Präparate. Bei einer Gesamtzahl von 59 Kranken, denen Phenothiazine verabfolgt wurden, finden wir auch hier einen signifikant erhöhten Bedarf an den sogenannten " Tranquilizer ".

Dieses Ergebnis ist insofern wichtig, als sich in ihm in einer kaum anders zu deutenden Weise der starke Einfluss persönlichkeits - und sozialabhängiger Faktoren auf das Schmerzgeschehen zu

erkennen gibt. Eine nähere Analyse dieses Befundes ist ohne weitere Untersuchungen nicht möglich. Die vermutlich menschlich wie sozial schwierigen und konfliktgeladenen Lebensverhältnisse könnten die Patienten so tief getroffen haben, dass sich darunter auch die persönliche Einstellung und Auseinandersetzung mit dem schicksalhaft ihnen zugeordneten Leiden wandelte. Andererseits muss die Frage offen bleiben, inwieweit das Scheitern der ehelichen Gemeinschaft dieser Kranken auf eine primär labile, disharmonische Persönlichkeit hinweist. Die intime zwischenmenschliche Bindung von Mann und Frau, die in der Institution der Ehe ihre soziale Form gefunden hat, ist in einer hier nicht näher zu bestimmenden Weise mit dem Schmerzgeschehen verbunden.

Im folgenden soll über einige charakteristische Krankheitsverläufe berichtet werden:

1.) Richard T.: geb. 8.2. 1906, verh.,selbständiger Kaufmann.
Diagnose: metastasierendes Bronchial-Karzinom.

Seit Mai 1954 wegen einer Verschattung im rechten Oberfeld der Lunge in ärztlicher Behandlung. Von Mai bis Juni 1955 Röntgenbestrahlungen. Sehr reduzierter Allgemeinzustand. Anfang September kam es während des Schlafes zur Spontan -

frak ur im rechten Oberarm. Seit Juni 1955 war ihm die Diagnose eines Karzinoms bekannt.

Erneute Aufnahme im September 1955. Der Allgemeinzustand wurde immer schlechter. Nach 8 Wochen konnte er nicht mehr allein zur Toilette gehen. Die Nächte wurden trotz Wochendosen von 1,5 gr. Morphin nur unter zusätzlichen Gaben von Pacatal über 1 gr./Woche beschwerdefrei überstanden.
Exitus letalis am 14.12. 1955.

2) Fritz A.: geb. 12.5. 1909, verh., Oberlokheizer.
Diagnose: Tonsillen - Ca. auf den Zungengrund übergreifend.

Im Juni 1955 Röntgenbestrahlung des Tumors in 2 stationären Behandlungen. Nach der Entlassung keinerlei Beschwerden. Eine Radiogoldinjektion im September 1955 wurde sehr schlecht vertragen. Starke Schmerzen! Trotz guten körperlichen Zustandes depressive Verstimmungen und Überhandnehmen der analgetischen Medikation. Kurz nach der Entlassung im November 1955 Suizidversuch (Leuchtgas). Wegen der starken Verstimmungszustände zu einer 14 - tägigen psychiatrischen Beobachtung eingewiesen.

Psychiatrischer Bericht: Primär sehr fleissig, lebensfrisch und stimmungsstabil.

Unter starken Schmerzen immer wieder in völlige Hoffnungslosigkeit versunken, besonders nachts. Nur mühsam gehalten, dekompensierte häufig unter Tränen. Kein Anhalt für eine endogene Verstimmung.

Erneute Behandlung in der HNO - Klinik im Dezember 1955. Wegen des fortschreitenden, geschwürigen Zerfalls von Tumorgewebe am Zungengrund wurde die Nahrungsaufnahme immer schwieriger. Starker Foetor. Allmählich zunehmendes Ödem der Epiglottis und der Zunge. Während der 24 - wöchigen Behandlungsdauer erhielt der Patient hohe Dosen an Megaphen,Pacatal und Atosil. Erst nach 14 Wochen überstieg die wöchentliche Morphindosis 400 mg.
Exitus letalis am 3.7. 1956.

3) Margarethe S.: geb. 17.11. 1894, Oberschwester einer chirurgischen Abteilung.
Diagnose: Rektum - Ca.

Im August 1953 Rektum - Resektion, End - zu -End Anastomose, doppelläufiger Anus praeter und supravaginale Uterusamputation. Die Patientin hatte Radikaloperation abgelehnt in der Hoffnung auf eine spätere Zurückverlegung des Anus praeter. Nach 11 - wöchigem Krankenhausaufenthalt Entlassung. Trotz eines ausgiebigen Erholungsurlaubs konnte sie ihrem Dienst nur unter Aufbietung aller Kräfte nachkommen.

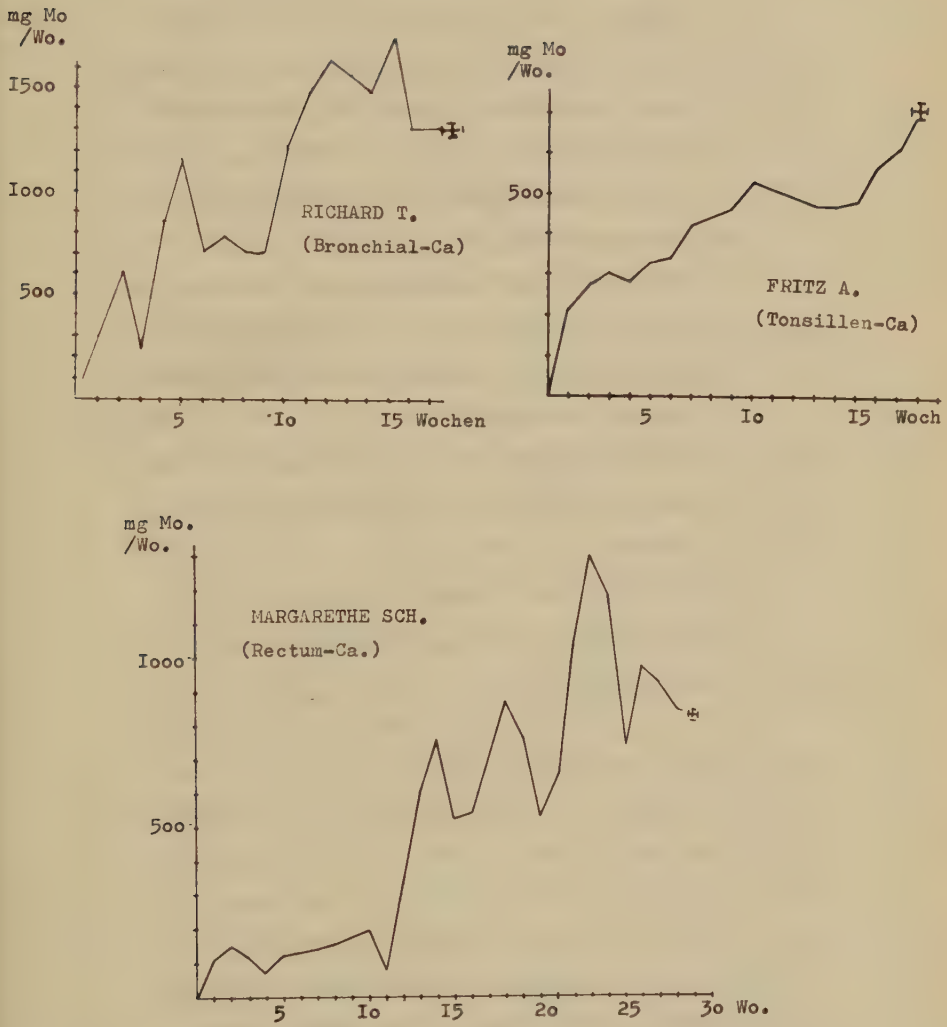

Abb. 7 Beziehungen zwischen der wöchentlichen Morphindosis und der Dauer fortgesetzter Medikation bei einzelnen Patienten.

Erneute Aufnahme im März 1954 unter den Anzeichen der Kachexie. Nun wurde die Radikaloperation des Restrektums und des Steissbeines nachgeholt. 11 Wochen später Laparotomie wegen eines Ileus. Die Betreuung des Anus praeter war sehr beschwerlich, da sich ständig Krebsreste aus der Öffnung abstiessen. Die Führung der Patientin war äusserst schwierig; als medizinisch gebildete Person war sie zeitweilig dem Verzweifeln nahe. Sie liess sich jedoch immer wieder von der baldigen Besserung überzeugen. Bis 3 Tage vor dem Tode befand sich die Patientin in relativ guter geistiger und körperlicher Verfassung.

Exitus letalis am 30.9. 1954.

Über den Opiatverbrauch der drei Patienten informiert Abb. 7.

Soweit sich persönliche Angaben in den Krankengeschichten fanden, liessen sie stets eines erkennen: Das Wissen um die Bösartigkeit ihrer Erkrankung - mehr oder weniger klar vom einzelnen erkannt - belastete die Patienten schwer. Die Hoffnungslosigkeit, die der Einsicht in den wahren Charakter der Krankheit folgte, scheint die Grösse eines Schmerzes entscheidend mitzubestimmen. Die Bereitwilligkeit, sich gegen besseres eigenes Wissen von der Heilbarkeit der Erkrankung überzeugen zu lassen,

erwies sich vielleicht oft als letzter Schutz gegen ein Absinken in völlige Verzweiflung.

Abschliessend soll noch einmal auf die ausserordentliche Instabilität und Labilität der Toleranzentwicklung bei unseren Patienten hingewiesen werden. Kontinuierlicher An - oder Abstieg, gleichbleibende Höhe oder starke Schwankungen der wöchentlichen Morphindosis unterscheiden nicht nur die einzelnen Verläufe voneinander, sondern können sich auch beim einzelnen Patienten in wechselnder Reihenfolge ablösen. In dieser instabilen, nicht voraussehbaren Entwicklung des Morphinbedarfs zeigt sich der starke Einfluss des individuellen Faktors. Fördernde wie hemmende Kräfte geben der Toleranzentwicklung beim einzelnen einen ganz regellosen Ablauf. Medikamentenwirkung, Krankheit, Persönlichkeit und Umwelt, nicht zuletzt in der Gestalt des behandelnden Arztes, greifen unübersehbar ineinander.

Zur Problematik der Toleranzentwicklung bei therapeutischer Opiatanwendung unter besonderer Berücksichtigung des Schmerzproblems.

Die Toleranzentwicklung bei therapeutischer Opiatanwendung ist nur unter massenstatistischen Bedingungen nachweisbar; im Einzelfall unterliegt die Toleranzentwicklung zahlreichen fördernden und hemmenden Faktoren, die in ihrer Gesamtheit eine experimentelle Situation verhindern und den Toleranzeffekt störend überlagern. Es erhebt sich andererseits die Frage, ob die Inkonstanz und Instabilität der Toleranzentwicklung nicht in der Eigenart des Toleranzeffektes selbst zu suchen sind. SCHRAPPE (1959) bejaht dies und meint, dass die zum Teil erheblichen Schwankungen der zur Schmerzlinderung notwendigen Morphindosis nicht durch Schwankungen der Schmerzintensität allein erklärt werden können, zumal eine positive Korrelation mit therapeutischen Massnahmen in den meisten Fällen fehlte. Er räumt jedoch ein,dass es auch spontane Änderungen des chronischen Schmerzes gibt. Das Problem ist durch Untersuchungen am chronischen Schmerzkranken allein nicht zu lösen.

Die Frage ist vor allem im Zusammenhang mit der chronischen Morphinintoxikation von grosser theo-

retischer und praktischer Bedeutung. SCHRAPPE hat umfangreiche vergleichende Untersuchungen an chronischen Schmerzkranken, psychiatrischen Kranken und Morphinisten durchgeführt. Er erinnert daran, dass häufig schon eine einzelne Injektion einer therapeutischen Dosis von Morphin nicht von allen Patienten gleich gut vertragen wird. Umso mehr ist bei chronischer Verabfolgung von Morphin mit Unverträglichkeitserscheinungen zu rechnen; zumal nicht alle Morphinwirkungen toleranzfähig sind, und die toleranzfähigen Wirkungen, wie bereits beschrieben, quantitativ und zeitlich dissoziieren. Die chronische Morphinintoxikation scheint manchmal die Entwicklung von Toleranz zu verhindern, ein Mechanismus, der auch aus Tierversuchen bekannt ist. Auffällig und nicht zu erklären ist dabei die Tatsache, dass die Intoxikationserscheinungen zum Teil erhebliche Schwankungen aufweisen, denen in umgekehrter Weise Toleranz bzw. Intoleranz parallel geht. Es kam, wie SCHRAPPE berichtet, vor, dass bei Patienten mit schweren Unverträglichkeitserscheinungen trotz gleichbleibender Dosierung plötzlich volle Toleranz eintrat, während umgekehrt Patienten mit guter Morphinverträglichkeit plötzlich und erst nach Wochen Intoleranzerscheinungen zeigten. Auf Grund seiner Untersuchungen an psychiatrischen Kranken, die über Wochen gleiche Morphindosen erhielten, unter-

scheidet SCHRAPPE fünf Verlaufsformen:

1.) Von Anfang an weitgehende bis vollständige Toleranz.

2.) Zunächst wenige Tage Intoleranz, dann langsame Toleranzentwicklung.

3.) Plötzliche Toleranzentwicklung nach tage - bis wochenlanger Intoleranz.

4.) Durchgehende Intoleranz (stets mit Intensitätsschwankungen einhergehend).

5.) Anfängliche Toleranz mit plötzlichem Umschlag in Intoleranz.

Den drei letzten Gruppen gehörte etwa ein Drittel aller Patienten an. Zusammenfassend kommt SCHRAPPE - unter Hinweis auf die Untersuchungen von HERKEN, HOFFMANN und MAIBAUER (1956) - zu dem Ergebnis, dass sehr wahrscheinlich die " Toleranz nicht nur keine in Abhängigkeit vom Mittel konstante, sondern auch keine stabile Grösse ist ."

Die Schwierigkeit der Toleranzbestimmung bei therapeutischer Opiatanwendung liegt in der Problematik des Toleranzgeschehens selbst begründet. Diese begegnet uns unter einem objektiven und einem subjektiven Aspekt. Objektiv gibt sich ein Toleranzeffekt in der Zunahme der Morphindosis verglichen mit der Anfangsdosis zu erkennen. Andererseits ist die jeweilige Morphindosis das Produkt zweier subjektiver Faktoren: der Bereitschaft der behandelnden Ärzte zur Verordnung von Opiaten und des Anspruchs der Kranken auf Linderung ihrer Schmerzen. Der Anspruch des Patienten auf ein Analgeticum äussert sich in der subjektiven Angabe, dass er Schmerzen habe.
Im folgenden soll der subjektive Aspekt des Toleranzproblems dargestellt werden, wobei in der Reihenfolge ihrer zunehmenden Bedeutung zu erörtern sind:
1.) die Bereitschaft der Ärzte zur Verordnung von Opiaten, 2.) der Anspruch des Kranken auf Linderung seiner Schmerzen, wie er in der Art und Weise seines Verhaltens zum Ausdruck kommt, und 3.) das Schmerzproblem.

Die ärztliche Bereitschaft zur Verordnung von morphinähnlichen Verbindungen scheint innerhalb einer gewissen individuellen Schwankungsbreite weitgehend konstant zu sein, ist doch, vom Arzt aus gesehen,das Arzt-Patient - Verhältnis im wesentlichen affektneutral

und seine Beurteilung des Morphins und dessen Indikation im Gegensatz zum Patienten stärker sachbetont. Dennoch mag im Einzelfall auch die Subjektivität des Arztes die Verordnung von Opiaten in dominierender Weise bestimmen. Dies vor allem dann, wenn der Arzt mit der Morphinmedikation nicht allein den Schmerz seines Patienten, sondern ebenso die eigene Unruhe und Hilflosigkeit in einer therapeutisch ausweglosen Situation zu bekämpfen sucht. Der Anwendung eines differenten Pharmakons steht die Gefahr einer durch die Therapie künstlich erzeugten Bindung an das Medikament entgegen. Die Berücksichtigung dieser Gefahr findet im Verhalten der Ärzte nach SCHRAPPE und BERG in der unterschiedlichen Toleranzentwicklung zwischen jenen Patienten, die wieder entlassen werden konnten und jenen, die während der Behandlung verstarben, deutlichen Ausdruck. Die Einschätzung des Morphins und seiner möglichen Gefahren wird neben dem pharmakologischen Wissen des einzelnen Arztes durch übergeordnete soziale Bezüge, wie allgemeine Anschauung und wissenschaftliche Erziehung, bestimmt. Dies zeigt vor allem ein Vergleich mit der wesentlich grosszügigeren und in der Höhe der Dosis unbedenklicheren Handhabung der morphinähnlichen Verbindungen auf dem amerikanischen Kontinent.

Von entscheidendem Einfluss auf die Höhe der jeweiligen Morphindosis ist der Anspruch des Patienten auf Linderung seiner Schmerzen. Dieser Anspruch des Patienten kann in der Art und Weise seines Verhaltens mit der Grösse der Schmerzen korrelieren, er kann aber auch scheinbar losgelöst vom Schmerz zu einem Verhalten von progredienter Eigengesetzlichkeit führen, der Sucht. Die Grösse des chronischen Schmerzes, so stellten wir fest, ist unmessbar, noch viel weniger das damit zusammenhängende Schmerzerlebnis. Ist aber die Relation des chronischen Schmerzes zur notwendigen Opiatdosis unkontrollierbar, so werden " süchtige " Verhaltensweisen in ihrem Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Krankheit allein an ihrer psychopathologischen Symptomatik erkannt und richtig beurteilt werden können und somit dem meist pharmakologisch orientierten behandelnden Arzt häufig in ihrer wahren Bedeutung entgehen.

Es scheint deshalb kein Zufall zu sein, dass die chronische Morphinintoxikation als ein eigenes Krankheitsbild mit hochgradig symptomatisch süchtigem Verhalten erstmals von psychiatrischer Seite erfasst und in seiner Semiologie beschrieben wurde. (SCHRAPPE 1959). Dieses gar nicht so seltene Krankheitsbild wird, so meint SCHRAPPE, kaum je diagnostiziert und die Patienten meist als Psychopathen oder

Süchtige verkannt. In Unkenntnis der Pathogenese wird die Intoxikation durch ständig neue Gaben von morphinähnlichen Verbindungen verschlimmert, obwohl trotz höchster Dosen die Patienten weder schmerzfrei werden noch pflegerisch leichter zu behandeln sind. " Über diesen Stationen mit dahinsiechenden und moribunden Kranken " so schreibt SCHRAPPE, " liegt ein trauriges Dunkel. " Es bleibt zu hoffen, dass die Ausbreitung der Kenntnis über die Pathophysiologie und Psychopathologie der Morphinwirkungen auch hier Licht bringen wird.

Die Pathogenese dieses schweren Krankheitsbildes ist noch nicht eindeutig geklärt. Immerhin scheint der Schmerz als eine Ursache des verhängnisvollen, zur chronischen Morphinintoxikation führenden Circulus vitiosus von überragender Bedeutung zu sein. Hierauf weist auch die Beobachtung, dass Kranke mit endogenen Psychosen wohl mitunter schwere somatische Intoxikationserscheinungen, nie aber die typische psychopathologische Symptomatik aufweisen. " Eine andere Ursache ist die schnelle Toleranzentwicklung der analgetischen gegenüber anderen Morphinwirkungen. Aber erst unter besonderen uns bisher nicht näher bekannten Umständen kann ziemlich akut ein Umschlag in eine chronische Morphinintoxikation erfolgen, in der nun der Schmerz- und das scheint uns von besonderer Wichtigkeit zu

sein - auf einer persönlichkeitsfernen, wenn nicht sogar persönlichkeitsfremden Ebene - gewissermassen automatisiert und abgelöst von einer rationalen Kontrolle - die Intoxikation aufrecht erhält. "
(SCHRAPPE 1959).

Sehen wir im folgenden von den Patienten mit einer chronischen Morphinintoxikation ab [1], so unterscheidet sich der anhaltend mit Opiaten behandelte chronische Schmerzkranke vom Morphinisten formal wohl nur dadurch, dass ihm das differente Pharmakon passiv zugeführt wird, während jener sich das Mittel aktiv selbst beibringt. Diese Unterscheidung schliesst aber eine personale mit ein : Der Morphinist versucht, ein Lebensniveau zu erlangen, das ihn den Konflikten und Belastungen des Lebens angepasster werden lässt. Die psychisch abnorme Konstitution ist mit der Sucht verbunden, aber nicht deren Voraussetzung.

---

1) Praktisch war, da wir die einzelnen Kranken selbst nicht kannten, eine solche Trennung nicht möglich. Lediglich einzelne Verläufe mit besonders plötzlichem und schnellem Anstieg der wöchentlichen Morphindosis sind sehr verdächtig auf eine Morphinintoxikation.

Ungeklärt ist, warum manche Süchtige gerade zum Morphinisten werden. Pohlisch (1954) macht in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam, wie selten Morphinismus und chronischer Alkoholismus in Kombination miteinander gefunden werden. Bei kriegsbedingter Alkoholverknappung gehen Trinker kaum zu Opiaten über, andererseits treibt erschwerte oder unmögliche Opiatbeschaffung die Morphinisten meist nicht in den chronischen Alkoholismus hinein. Die Unterschiede der Giftwahl lassen sich nur gelegentlich und dann auch nur zum Teil auf äussere Umstände zurückführen (Arzt-Morphinist; Gastwirt - Trinker). Tatsächlich bestehen Unterschiede der Persönlichkeit. Der Morphinist, der, obwohl differenzierter, besser als der Alkoholiker typenmässig erfasst werden kann, weist häufig folgende Besonderheiten auf: Konstitutionell vegetative Störungen, abnorme (psychopathische) Persönlichkeit mit ausgeprägten disharmonischen Wesenszügen, an denen die Persönlichkeit leidet.Es besteht oft ein quälender Gegensatz zwischen Ehrgeiz und Reizhunger einerseits, Erfolg und Triebbefriedigung andererseits. Beim Versagen spielt Mangel an Stete und Durchhaltewillen eine wichtige Rolle. Konstitutionell findet man unter den Morphinisten überwiegend gemütsarme Leptosom - Schizothyme, während sich unter den Alkoholikern gemütliche Pykniker und Athletiker mit explosivem oder phlegmatischem Temperament herausheben. Der Alkoholiker ist im Gegensatz zum Morphinisten körperlich und seelisch robust, oft gesellig und extrovertiert. Psychopathie, meist in anderer Form als beim Morphinisten, findet sich prozentual seltener.

Die Beziehungen zwischen Pharmakon und Abnormität der Persönlichkeit treten beim Morphinisten besonders deutlich hervor und lassen eine echte pharmakologische Morphinwirkung vermuten, durch die die Sucht positiv und nicht nur im Sinne einer Verhinderung von Abstinenzerscheinungen unterhalten wird. Um welche Wirkung es sich dabei handelt, kann heute noch nicht gesagt werden (Schrappe 1958). Die euphorisierend - analgetische Wirkung des Morphins scheint, worauf Schrappe (1958) hinweist, nur zu Beginn des Opiatmissbrauchs eine Rolle zu spielen.

Die Unheilbarkeit seiner Erkrankung und des zugehörigen Schmerzes ist dem chronischen Schmerzkranken meist mehr oder weniger klar bekannt. Er lebt deshalb in einer Grenzsituation, die ihm auch bei gesunder psychischer Konstitution zur inneren Bewältigung das Äusserste an innerer Kraft und den ganzen Einsatz der Person abverlangt. Die Morphininjektion aus der Hand des Arztes nimmt dieser Auseinandersetzung mit Schmerz und Krankheit die Not und Bedrohung. Damit aber wird das Medikament zum dringend benötigten Stabilisator eines sonst kaum noch aufrechtzuerhaltenden inneren Gleichgewichtes. Der Arzt wird in der Ablehnung des Analgeticums durch einen Patienten die selbst gewählte Freiheit achten, aber nie fordern.

Der Anspruch des chronischen Schmerzkranken auf Linderung seiner Schmerzen erscheint in Verhaltensweisen von sehr unterschiedlicher Wertigkeit, die zusammen mit der Bereitschaft des Arztes zur Verordnung der differenten Pharmaka in der aktuellen Morphindosis ihren mehrfachen Schnittpunkt haben. Die Untersuchungen von SCHMAPPE haben die alte Anschauung widerlegt, wonach die Entwicklung von Toleranz und physical dependence immer süchtiges Verhalten mit einschliesst. Süchtiges Verhalten - dies sei nochmals

hervorgehoben - setzt einen primärcharakterlich besonders gearteten Menschen voraus, bei dem sich, durch zufällige äussere Ereignisse gelenkt, der Morphinismus etabliert. Nur bei der chronischen Morphinintoxikation ist süchtiges Verhalten Folge und Wirkung der Morphinapplikation. Dementsprechend finden wir nur bei der chronischen Morphinintoxikation eine ausgesprochene Intoleranz gegenüber Morphin, während gerade der Morphinist sich durch eine ungewöhnlich gute Verträglichkeit von Morphin auszeichnet.

Wir wenden uns nun dem Schmerzproblem zu. Was der Schmerz sei, ist seit je Gegenstand des forschenden Geistes und der Not des leidenden Menschen. Die persönliche Deutung, zu der das reale Leiden zwingt, und allgemeine wissenschaftliche Erwägungen stehen im Hinblick auf das Schmerzproblem in gegenseitiger Wechselbeziehung. Jede Wesensbestimmung, die die Weite des persönlichen Schmerzerlebnisses ausser acht lässt, wird notwendig einseitig und erfasst nur einen Teilaspekt des ganzen Problems. Andererseits verlieren sich subjektive Deutungsversuche ohne wissenschaftliche Grundlage in weltanschauliche oder religiöse Überzeugungen und sind wertlos.

Eine wissenschaftliche Erörterung des Schmerzproblems ist ohne den Rückgriff auf die eigene Erfahrung, d.h. ohne Selbstbeobachtung, schon aus terminologischen Gründen nicht möglich. Der Schmerz und das

zugehörige Schmerzerlebnis können begrifflich nicht eindeutig definiert werden. Es trifft, worauf Wenke (1961) hinweist, für alle Empfindungen zu, dass ihre Eigenart durch sprachliche Umschreibung nur demjenigen verdeutlicht werden kann, der sie aus eigenem Erleben kennt. Andererseits ist jede reflektierende Selbstbeobachtung mit dem prinzipiellen methodischen Einwand belastet, dass der Gegenstand, der erkannt werden soll, das subjektive Erleben, sich im Akt des Erkennens wandelt. Die Subjekt - Objekt Spaltung unseres Denkens kann nicht überwunden werden. Hierzu Jaspers (1953): " Wenn wir uns selbst zum Gegenstand unseres Denkens machen, werden wir selbst gleichsam zum anderen und sind immer zugleich als ein denkendes Ich wieder da, das dieses Denken seiner selbst vollzieht, aber doch selbst nicht angemessen als Objekt gedacht werden kann, weil es immer wieder die Voraussetzung jedes Objektgewordenseins ist ."

Während in der reflektierenden Selbstbeobachtung der Schmerz als ein einheitliches Phänomen erlebt und gedeutet wird, zerfällt das Schmerzproblem bei methodisch - wissenschaftlicher Untersuchung in zahlreiche isolierte physiologische, neurologische, psychische, philosophische Einzelaspekte. Die Summe unseres Wissens um den Schmerz konnte bisher nicht unter

einem Gesichtspunkt [1] zusammengefasst werden. Der Schmerz, vor allem der chronische, trifft den ganzen Menschen. Das Misslingen einer integralen Gesamtdeutung des Schmerzes ist wohl auf dieselbe Schwierigkeit zurückzuführen, die nach Gehlen (1950) seit je einer befriedigenden Wesensbestimmung des Menschen im Wege steht : Äusseres und Inneres, Morphologie und Psychologie, Leib und Seele sind nicht zusammenzubringen. In eine Gesamttheorie des Schmerzes müssten mehrere Einzelwissenschaften eingehen. Es ist zu fragen, ob ein Stand-punkt gefunden werden möchte, von dem aus alle diese Wissenschaften in Beziehung auf den Schmerz gleichzeitig überblickt werden könnten.

Angesichts dieser Schwierigkeiten wollen wir uns darauf beschränken, den Schmerz unter dem ganz speziellen Gesichtspunkt seiner Aufhebbarkeit durch das Morphin zu umreissen. Ein solcher Versuch scheint um so naheliegender, als sich in den Vorstellungen von SCHAUMANN über das protektive System ein neuartiger Ansatz zur Erforschung des Schmerzproblems anbietet.

Das einzige Schmerzkriterium, auf Grund dessen SCHRAPPE und BERG die Toleranzentwicklung gegenüber der analgetischen Wirkung des Morphins bestimmten,war die Tatsache der Opiatanwendung selbst. Nach SCHAUMANN

---

1) Auch die moderne anthropologische Forschung (v. Weizsäcker,Plügge, Buytendijk u.a.) kann nicht befriedigen (Sauerbruch und Wenke 1961).

geht jedoch die Wirkung des Morphins über die eines einfachen Analgeticums beträchtlich hinaus. Eine Deutung des Schmerzes, wie er in der zitierten Untersuchung erfasst wurde, wird nicht nur die analgetische Eigenschaft, sondern das ganze Wirkungsspektrum des Morphins und der morphinähnlichen Verbindungen berücksichtigen müssen.

SCHAUMANN hat nun darauf aufmerksam gemacht, dass zwischen den sehr verschiedenartigen Wirkungen des Morphins und der analgetischen ein innerer Zusammenhang besteht. Diese Eigenschaften nämlich - die er als spezifische den unspezifischen, für die diese Beziehung nicht gilt, gegenüberstellt -, gehen parallel zur Analgesie, sie sind allen morphinähnlichen Verbindungen gemeinsam und sind durch Nalorphin aufhebbar. Spezifisch sind die Wirkungen auf Atmung, Husten, Kreislauf, Magen, Darm und Temperaturregulation. Das Parallelgehen der spezifischen Wirkungen bedeutet nach SCHAUMANN, dass zwischen ihnen ein innerer Zusammenhang auch betreffs des Angriffspunktes und des Wirkungsmechanismus besteht. Dies lässt den Schluss zu, dass bezüglich der durch die morphinähnlichen Verbindungen beeinflussten Funktionen des Organismus ein innerer Zusammenhang besteht, in dem alle diese Funktionen die Aufgabe haben, in ihrem unbewussten reflektorischen Ablauf den Organismus vor

drohenden Schädigungen zu schützen und durch Auslösung zugeordneter bewusster angstgefärbter Gefühle zu warnen. Der Schmerz in allen seinen Erscheinungsformen - vom unbewussten Schmerzreflex bis zum quälenden Schmerzgefühl - wäre somit nur eine Teilfunktion des protektiven Systems. [1)]

Von wesentlicher Bedeutung für die Therapie ist nun die Tatsache, dass die bewusst erlebten Warnsignale des protektiven Systems durch viel kleinere Dosen der morphinähnlichen Verbindungen unterdrückt werden als seine unbewusste Automatik. Das Intaktbleiben der lebenswichtigen Schutzreflexe unter der üblichen Dosierung ermöglicht nach SCHAUMANN überhaupt erst eine therapeutische Anwendung von Morphin und den morphinähnlichen Verbindungen. Objektive und subjektive Äusserungen einer Erregung des protektiven Systems unterliegen innerhalb bestimmter Grenzen jeweils einer Eigengesetzlichkeit.

---

1) Der Schmerz als Teilfunktion des protektiven Systems ist nach SCHAUMANN biologisch zweckmässig. Diese Auffassung ist umstritten (BUYTENDIJK (1958). M.E. ist der Schmerz auch als ein biologisch sinnloses Phänomen mit der Konzeption des protektiven Systems vereinbar. Ich glaube nämlich, dass der biologische Sinn des Systems als Schutz - und Warneinrichtung des Organismus zur Erklärung aller Phänomene nicht voll zureichend umschrieben ist. Der Zweckbegriff - daran muss man sich immer wieder erinnern - ist nach KANT lediglich ein zum Verständnis lebendiger Organismen unentbehrlicher Analogiebegriff, der uns in Analogie zum menschlichen Handeln eine Kausalität zu erfassen lehrt, die ausserhalb der Kategorien unseres Verstandes liegt.

Allen protektiven Erlebnissen wie Stuhldrang, Hunger, Durst, sexuelle Spannung, Schmerz und Atemnot ist die unmittelbare Bedingtheit durch die Physis des Menschen gemeinsam. Im protektiven Erlebnis wird der Körper und die Resonanz seiner Systeme in inniger Weise mitempfunden. Als ein der Vitalschicht zugehöriges System unterliegt das protektive den Gesetzen der vitalen Struktur; es ist einerseits Unterbau der Person, als das Bewegende und Hemmende, andererseits unmittelbare Verbindung zur lebendigen Welt überhaupt (BÜRGER - PRINZ 1939). So gesehen erscheint das protektive System eingespannt zwischen Persönlichkeit und Apersonalem. Der vitalen Empfindung kommt eine dynamische Tendenz zu, die in adäquate Verhaltensweisen umgesetzt werden muss. Widerstand oder Bremsung, den die Antriebe finden, zwingen zu Umleitungsprozessen, z.B. Sublimierung, die geleistet werden müssen. Ein Mensch, der es aus pathologischen Gründen zu keiner weltzugewandten und dauertätigen Bedürfnisformierung und Interessenarchitektur bringt, entartet im Überdruck des drängenden Antriebsüberschusses in selbstzerstörerischen Süchten (GEHLEN). Nach BÜRGER - PRINZ zeigt das aus dem Persönlichkeitsverbande entlassene Vitale die Tendenz, in sich progredient zu sein, und, so immer mehr Raum gewinnend, die Persönlichkeit zu unterhöhlen. So ist z.B. bei einer schweren Neurose der Rückweg aus eigenem

Antrieb zuletzt nicht mehr möglich. Neben Angleichung an seine Vitalität bleibt diese Schicht Aufgabe, indem Sinn und Ziel ihr erst gegeben werden müssen (BÜRGER - PRINZ 1939).

Wir haben das Antriebsgesetz aufgezeigt, dem das protektive System seiner vitalen Struktur nach unterliegt. In einem nächsten Schritt werden wir die spezifische Eigenart des protektiven Erlebnisses gegen das Vitale schlechthin abzugrenzen versuchen. Dazu greifen wir auf das schon Gesagte zurück. Die Indikation zur Opiatanwendung wird nach SCHAUMANN durch die bewusst erlebten Warnsignale des protektiven Systems in ihrer dysphorischen, angstgefärbten Spannung gegeben. So wird, wie bereits erwähnt, nach BEECHER die Grösse eines Schmerzes nicht vom Ausmass einer Verletzung, sondern von der Interpretation der zugehörigen Schmerzempfindung bestimmt. Das Bedrohliche, die unheilvolle Bedeutung einer Verwundung, verdichtet sich zu der das Schmerzerlebnis charakterisierenden Angst. Zu den warnenden dysphorischen protektiven Gefühlen gehören weiterhin das Erstickungsgefühl, das unangenehme Herz - klopfen bis zur Präcordialangst, das Hunger - und Durstgefühl, der Stuhl - und Harndrang. Angst wird jedoch sehr häufig nicht durch eine direkte, morphologisch oder funktionell fassbare Schädigung, wie Gewebszerstörungen, Hypoxie und coronare Durchblutungsstörun-

gen etc. ausgelöst. Sehr vielen Gefahren ist kein nociceptiver Reiz zugeordnet. Die sensorische Wahrnehmung und ihre assoziative Verknüpfung mit einer möglichen Schädigung rufen allein schon das warnende Gefühl des Bedrohtseins hervor (WOLFF 1948). Die segensreiche Wirkung z.B. auf die präoperative Erwartungsangst beweisst, dass das Morphin auch solche Angstgefühle aufhebt, denen kein nociceptiver Reiz als auslösende Ursache zugehört. Angst und alle quälenden, angstvoll erlebten Gefühle sind Ausdruck einer Erregung des protektiven Systems. Alles was Angst macht, hat - so darf man umgekehrt folgern - spezifischen protektiven Reizwert. Unter der Morphinwirkung löst die Aufhebung dieser dysphorischen Spannung als Kontrastempfindung das Gefühl der Euphorie aus.

Wenn ich den Begriff der Angst zur Charakterisierung der protektiven Erlebnisse benutze, so bin ich mir der Ungenauigkeit dieser Umschreibung bewusst. Die Schwierigkeit der Kennzeichnung hängt m.E. mit den so ausserordentlich verschiedenen physiologischen Substraten der einzelnen protektiven Gefühle zusammen, ihrer unterschiedlichen somatischen Akzentuierung und der Bedeutung, die dem einzelnen Vitalgefühl im Gesamterlebnis des eigenen Körpers zukommt. In diesem Zusammenhang sei auf die klinische Erfahrung verwiesen, dass sehr vielen Organerkrankungen typische Krankheitserlebnisse zugeordnet sind: Der Herzkranke mit seiner Angst, die hypochondrische Verstimmung der Leber - und Gallen-

kranken usw. (PLÜGGE 1957).

Wenn ich dennoch mit dem Begriff der Angst die protektiven Erlebnisse in ihrer Gesamtheit typisch und unverwechselbar kennzeichnen zu können glaube, so deshalb, weil im Erlebnis der Angst die Struktur des protektiven Erlebnisses, gewissermassen in Modellform, sich eindeutig offenbart. Angst wird in einer Konfliktsituation, und wie HOFSTÄTTER (1957) meint, im Unterschied zur Furcht nur in einer solchen erlebt. Der Zusammenhang von Angst und Konflikt gehört zur menschlichen Grunderfahrung, ihm kommt darüber hinaus zum Verständnis abnormer Verhaltensweisen in der Psychiatrie grosse Bedeutung zu.

Im Prinzip lassen sich nach HOFSTÄTTER (1957) alle Konfliktsituationen aus dem gleichzeitigen Bestehen oder Anlaufen von mindestens zwei Verhaltenstendenzen erklären. Man unterscheidet dabei zwischen Tendenzen, die sich auf die Erreichung eines Zieles richten (Appetenz) und solchen, die der Vermeidung gefürchteter Eventualitäten (z.B. Schmerz, Lächerlichkeit usw.) dienen. Dem Betrag der Angst, die in einer solchen Konfliktsituation erlebt wird, entspricht die simultane Wirksamkeit von Appetenz und Aversion.

Die Übertragung dieser Modellvorstellung auf das

protektive Erlebnis des Schmerzes, der Atemnot, des Hungers etc. scheint zunächst nicht möglich. Der chronische Schmerz lässt keine Wahl, der Hunger, der nicht gestillt werden kann, der Durst, wenn kein Wasser da ist, zwingen nicht zu einer Entscheidung, die, da die Möglichkeit anders zu handeln nicht gegeben ist, gar nicht getroffen werden kann.

Die Aufhebung dieses Einwandes könnte in folgender Umformulierung gegeben sein: Die Lösung eines Konfliktes liegt prinzipiell im Verzicht bzw. in der Ignorierung einer von beiden konkurrierenden Verhaltenstendenzen. In Umkehrung dieses Satzes müsste bereits in der prinzipiellen Möglichkeit, von der triebgerichteten Befriedigung eines Bedürfnisses abzusehen, die Struktur eines Konfliktes vorgezeichnet sein. Angst wäre dann das Erlebnis der Insuffizienz, ein als drängend erlebtes Bedürfnis weder adäquat befriedigen, noch von einer solchen Befriedigung prinzipiell Abstand nehmen zu können.

Wie sind die Verhältnisse beim Tier?

Die Schmerzangst des Tieres wird wirksam, wenn der vermeintlichen Gefahr nicht instinktgerecht begegnet werden kann, wo also Flucht resp. Angriff nicht möglich sind (WESCHUES 1955). Der Schmerz ist hier

nur ein, wenn auch sehr wichtiger Faktor in einer die Bedeutung des Schmerzes übergreifenden Gefahrensituation, innerhalb derer ihm bzw. dem verletzenden Objekt die Funktion eines Auslösers zukommt. Dabei ist das Tier dem Konflikt in elementarer Weise ausgeliefert. Geht aber die Machtlosigkeit in Aktivität über, d.h. wird die Entscheidungsinsuffizienz zugunsten von Flucht oder Angriff beendet, so gibt es auch keine Konfliktangst mehr. Ja, das Tier, das vollständig in den Kampf " verwickelt " ist, das also in die vitalen Reaktionen eintritt, kennt keine Schmerzen mehr (BUYTENDIJK 1948). Das Angsterlebnis steht in der elementaren Gewalt der tierischen Ausdrucksbewegung und seiner triebhaften Durchschlagskraft den reinen Schmerzreflexen nicht nach. Deshalb sind zur Aufhebung der Schmerzangst beim Tier in sog. " psychophysischen" Experimenten (SCHAUMANN 1957) Morphindosen in gleichen Grössenordnungen wie zur Aufhebung der Schmerzreflexe notwendig.

Der Schmerz und andere protektive Empfindungen haben beim Tier keinen primären Konfliktcharakter. Der Konflikt kann nur aus der Kollision mit gleichzeitig bestehenden anderen Triebansprüchen erwachsen. Unter der vitalen, von inneren Reizerzeugungsprozessen abhängigen Determination, vollzieht sich das tierische Verhalten,gesteuert von dem situativen Zwang der wahrgenommenen Umwelt,mit gesetzlicher Notwendigkeit.

Bei Vorhandensein spezifischer Signale der tierischen Umwelt, auch Auslöser genannt, antwortet es mit festgelegten angeborenen oder erlernten Bewegungsfiguren, den Instinkten. Prinzipiell - dies ist im Hinblick auf den Menschen zu betonen - ist dem Tier die Möglichkeit versagt, bei gegebenem Auslöser ein Bedürfnis zu ignorieren. Verliert andererseits der Schmerz mit dem Chronischwerden seinen situativen Stellenwert oder fehlen in der Umwelt des Tieres die entsprechenden Auslöser, so unterbleibt jede triebgerichtete Aktion. Die vitale Störung des Hungers, des Schmerzes, des aufgestauten Geschlechtstriebes wird an den Ausdrucksbewegungen des Tieres noch ablesbar sein. Vom Überdruck des vitalen Insuffizienzerlebnisses ist es befreit. Der Zündstoff der konfliktgeladenen Angst ist der chronischen protektiven Empfindung genommen.

Der Mensch unterliegt dem Gesetz seiner vitalen Antriebsstruktur. Überall da, wo einem vitalen Bedürfnis oder einer vitalen Beeinträchtigung die Befriedigung bzw. Befreiung versagt bleibt, eröffnet sich für den Menschen die Möglichkeit, auf der Ebene der Haltung zu einer adäquaten Reaktion zu kommen und, so die affektive Störung überwindend, zu vorausschauender Leistung frei zu werden. Diese grossartige, den Menschen gegenüber dem triebgerichteten, determinierten

Tier auszeichnende Fähigkeit, einen vitalen Trieb von seiner potentiellen Befriedigung zu entbinden und zu einem Bedürfnis der Haltung werden zu lassen, ist jedoch zugleich der seiner Antriebsgesetzlichkeit konstitutive Formierungszwang. Das Misslingen einer Integration dieser Antriebe in die Struktur seiner persönlichkeitsgebundenen Weltbezüge schafft eine der Konfliktsituation analoge Lage, in der Appetenz (primäres Bedürfnis oder Beschwerde) und Aversion (Zwang zur Umformierung und Ablösung als einer persönlichkeitsspezifischen Leistung) schroff gegeneinanderstehen. Das Haltungsgefüge zerbricht. Das Verhalten des Menschen kann dann durchaus Züge tierischer Triebhaftigkeit annehmen, gleich, ob es sich um die angstvolle, motorische Desorganisation des Schmerzes, den sexuellen Exzess, die hemmungslose Gier des Hungernden usw. handelt.

Die Doppelwertigkeit der vitalen Antriebe, einschliesslich des Schmerzes, hat die Permanenz des protektiven Konflikterlebnisses zur Folge. Der Mensch wird im Gegensatz zum Tier nie aus dem seiner Antriebsstruktur immanenten Leistungszwang entlassen. Der chronische Schmerz bleibt so eine ständig neu zu bewältigende Aufgabe.

Die Dissoziation von Bedürfnis und Handlung (unmittelbarer Befriedigung) kann unter dem Aspekt des die ganze menschliche Handlungsstruktur bestimmenden Entlastungsprinzips gesehen werden. Das Entlastungsprinzip (GEHLEN) tendiert dahin, die im aktiven Handeln sich vollziehende Auseinandersetzung und Bewältigung der Welt so in die symbolischen Prozesse des Denkens, Vorstellens und Sprechens zu transponieren, dass die Leistung dieser Weltbewältigung weitgehend schon vor dem Einsatz zu gerichteter Tätigkeit bei kleinstem Energieaufwand und in freiester, d.h. entlasteter Weise vollzogen ist. Im Zuge dieses Entlastungsprozesses bedeutet die Dissoziation von Bedürfnis und unmittelbar angestrebter Befriedigung eine Neutralisation der in der vitalen Empfindung erlebten Triebkraft. Man ermisst, dass in der Überwindung bzw. im Verzicht auf eine primäre Bedürfnisstillung die Entschärfung des Trieberlebnisses mitgegeben sein muss. Hier könnte m.E. der spezifische Angriffspunkt des Morphins liegen, das, indem es die Ablösung des Verhaltens von seiner triebgerichteten Determination erleichtert, den angstgetönten Konflikt scheinbar löst. Eine echte Lösung unterbleibt; der Konflikt wird nur zeitlich verschoben. Zugleich könnte in der Art und Weise des vom Motorischen entlasteten Prozesses die anthropologische Erklärung liegen für die im Vergleich zum Tierexperiment ungemein hohe Wirksamkeit schon kleinster Morphindosen.

Die völlig andersartige Antriebsstruktur des Tieres ist andererseits der Grund, weshalb alle analgesimetrischen Bestimmungsmethoden, einschliesslich der den menschlichen Konflikt imitierenden Experimentalanordnungen, im Hinblick auf den Menschen unbefriedigend bleiben müssen.

Der neurologische Ort dieser komplizierten Prozesse ist nach allgemeiner Anschauung das Stirnhirn (als der phylogenetisch jüngsten und beim Menschen zu besonderer Entfaltung gekommenen Hirnregion) und die mit diesem in enger Rückkoppelung stehenden thalamischen Zentren. SCHAUMANN (1957) definiert deshalb auch die Morphinwirkung beim Menschen als eine pharmakologische Leukotomie.

Wenn ich zuvor auf die Schwierigkeit hinwies, das Gemeinsame aller protektiven Erlebnisse unter einen Oberbegriff zu fassen, so findet dieses Problem seine Lösung in dem Modell der nicht gelösten Konfliktsituation. Der Zwang zur Umformierung und Verlagerung der Auseinandersetzung mit dem Schmerz auf eine andere Ebene ist allen protektiven Empfindungen, wenn sie drängend genug werden, gemeinsam. Auch Stuhldrang oder Harndrang können quälend werden, wenn sie auch nie die Relevanz des Schmerzes oder die Todesangst des Herzkranken erreichen. Nach der anderen Seite überschrei-

tet die Atemnot oder auch schwerster Schmerz schnell die Grenze des physisch und psychisch Erträglichen, jenseits derer nur noch elementare triebhafte Reaktionen möglich sind. Deshalb steht auch die experimentell im Laboratoriumsversuch erzeugte Atemnot hinter der pathologischen an Unwiderstehlichkeit des angstvollen Verhaltens kaum nach. Unlust,Dysphorie, dysphorische Spannung oder Angst sind so gesehen nur dem Grade und der Tönung nach verschiedene Umschreibungen ein und desselben Grundprozesses, des Konflikts.

Dieser Konflikt kann seine Lösung finden - wir werden später noch darauf zurückkommen - in der Haltung des Schmerzkranken. Er kann aber auch unter dem Überdruck der unbewältigten Antriebe durch pathologische Mechanismen in zerstörerische Süchte, Zwänge oder Neurosen entarten. Sehr häufig aber verbleibt der Kranke im Zustande des qualvollen unverarbeiteten Schmerzkonflikts, sein Haltungsgefüge zerbricht. Wenn wir heute nur noch selten diesen Zustand sehen - die Morphinintoxikation liegt auf einer ganz anderen Ebene -, so danken wir dieses der Therapie mit Morphin und morphinähnlichen Präparaten. Es ist einsichtig, dass die Anwendung von Morphin einen Eingriff in die persönliche Entscheidungsphäre des Einzelnen darstellt. So stellen sich für den tieferen Blick hier religiöse und philosophische Fragen, die die

Kompetenz dieser Arbeit überschreiten.

Die Darstellung des protektiven Konflikterlebnisses aus der Sicht der menschlichen Antriebsgesetzlichkeit könnte den irrtümlichen Eindruck erwecken, dass der protektive Konflikt isoliert für sich, unabhängig von der Situation betrachtet werden dürfte. Das Gegenteil ist der Fall. Man kann ebenso jeden Konflikt auch von der Situation her definieren, die Befriedigung eines Bedürfnisses, zugleich aber auch gefürchtete Komplikation bedeuten kann. D.h., die Befriedigung des Bedürfnisses enthält die Möglichkeit der abschreckenden Komplikation, die Vermeidung der Gefahr schliesst die Befriedigung aus. Die Doppeldeutigkeit des Wahrgenommenen und des in dieser Situation möglichen Verhaltens unterbindet durch die subjektiv erlebte Divergenz dieser Bedeutungen sinnvolles Handeln. Angst ist dann das Erlebnis der Insuffizienz, sich in einer Situation adäquat zu verhalten, die in zwei sich gegenseitig anschliessenden Bedeutungen wahrgenommen wird. Der Konflikt wird nur so lösbar sein, dass beide auseinanderfallende Bedeutungen in einem übergeordneten, neuen Bedeutungszusammenhang vereinigt werden, der die beiden Bedeutungen - Appetenz und Aversion - sinnvoll, d.h. anstrebbar erscheinen lässt. Dies ist aber nur als Akt des Individuums, als eine spezifische Leistung denkbar, die die Ablösbarkeit

der Bedeutungen von der ihnen zugrunde liegenden Wahrnehmung, mit anderen Worten, die Bedeutungsbildung selbst als primäre Leistung des Subjekts zur Voraussetzung hat. Es ist klar, dass es in diesem Sinne für das Tier, das nur Auslöser aber keine Bedeutungen wahrnimmt, keinen Konflikt geben kann.

An dieser Stelle sei über die bedeutsame Untersuchung BEECHER 's (1956) während des Korea - Krieges referiert.Danach führt in der zivilen Chirurgie die Angst vor einem Eingriff viel häufiger zu einem Wundschmerz als bei den Kriegsverletzten, die in der Geborgenheit des Lazaretts die Todesgefahr der Front gegen das vergleichsweise unerhebliche Risiko des operativen Eingriffs eintauschten. Für den Soldaten bedeutet die Verwundung das Ende des Kampfes und damit Rettung vor einem vielleicht noch Schlimmeren.Der Kranke sieht in der Operation allemal einen schweren, seine leibliche Integrität aufhebenden Eingriff, gefolgt von Schmerz, Krankheit und Gefahr. Zum anderen steht er im Konflikt mit der Unausweichlichkeit der Operation: eigene Einsicht, Rat der Ärzte und Krankheitsbeschwerden lassen ihm keine Wahl, will er Schlimmeres verhüten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung, die auch statis-

tisch gesichert werden konnten, lassen folgende Schlüsse zu:

1.) Es gibt angstvoll erlebte Bedeutungskonflikte.

2.) Diese Bedeutungskonflikte sind mit dem Schmerzerlebnis eng verbunden und zwar so eng, dass - wie BEECHER pointiert formuliert - selbst eine schwere Verwundung allein noch kein adäquater Schmerzreiz ist.

3.) Der Bedeutungskonflikt des Schmerzes ist nur im Zusammenhang mit der ganzen Situation zu verstehen.

GEHLEN hat überzeugend dargelegt, wie die menschliche Wahrnehmung symbolisiert und durch die Sprache verfügbar und unabhängig gemacht wird vom Jetztbestand der Situation, aber auch des eigenen Inneren. Die Wahrnehmung gewinnt ihre Bedeutung, indem im Denkbereich der Sprache in freiester Weise alle Verhaltensmöglichkeiten unter Vorwegnahme ihrer Folgen durchgespielt und die beste unter vielen ausgewählt werden kann. Die Bedeutungshaftigkeit der Wahrnehmung geht mit in die Antriebsstruktur ein, indem sie - da automatisch auslösbare Verhaltensschemata (Instinkte) fehlen - den Zusammenhang von Bedürfnis und der Erwartung einer be-

stimmten Befriedigung erst herstellt. Die Bedeutung wird zu einer vektoriellen Grösse, d.h. sie wird zum Wert. Die Formierung der Antriebe zu dauerhaften Haltungen (GEHLEN) entspricht dem Aufbau einer durch Werte normativ geordneten Wahrnehmungswelt. Auch dieser Prozess ist nicht Möglichkeit sondern Gesetz.

Versuchen wir von der jetzt gewonnenen Plattform aus, den Schmerz als protektiven Bedeutungskonflikt zu umreissen. Der chronische Schmerz ist - so sagten wir früher - biologisch sinnlos, er bedeutet zunächst Leiden - müssen, ohne zu wissen wozu, und deshalb Nichtleiden-können. Die Fluchtneigung, zu der der Schmerz führt, ist verbunden mit der Unfähigkeit, in Wirklichkeit dem Schmerz zu entgehen, ihn loszuwerden. In diesem phänomenologischen Tatbestand liegt die Konfliktsituation des Schmerzes begründet. In ähnlicher Weise verursachen auch vitale Triebe, wie Hunger, Durst, Sexualität etc., deren Befriedigung aus der Situation heraus nicht möglich ist, Konflikte, die primär durch die Sinnlosigkeit dieses Konfliktes mit sich selbst charakterisiert sind. Man halte sich z.B. die Lage eines Gefangenen vor Augen. Das protektive Konflikterlebnis darf jedoch nicht in dieser Isolation gesehen werden, da so das spezifisch Menschliche des Konfliktes und die Möglichkeit einer Lösung nicht

gesehen werden kann. Der isoliert betrachtete Schmerz wird oberhalb der somatischen Schichten zur schemenhaften Abstraktion, die sich selbst aufhebt. Prinzipiell werden die menschliche Wahrnehmung, vor allem aber alle vitalen Empfindungen, gewertet, d.h. in Beziehung gesetzt zum Gesamtbild seiner normativ geordneten Welt. Deshalb die so verschiedenartigen Bedeutungen des Schmerzes, z.B. als Strafe, Krankheit, asketische Übung, sexuell besetzter Lustgewinn, Prüfung der Mannbarkeit etc. Die vitalen Empfindungen werden auf die in ihnen liegenden Möglichkeiten und Gefahren, auf ihre Brauchbarkeit und Störfähigkeit in Bezug auf die im Gegenwärtigen geschehende, in die Zukunft gerichtete, vom Vergangenen geformte Existenz des Menschen geprüft. Dieses geschieht, sowohl sachbezogen neutral als auch gleichzeitig - davon nur formal zu trennen - wertend und umwertend. Im Zusammenhang mit der übergreifenden Situation gewinnen der Schmerz und andere aufgestaute vitale Empfindungen für den Menschen ihren eigentlichen Konfliktcharakter, zugleich erhalten sie - primär, für sich gesehen, sinnlos - für den Menschen und sein Verhalten eine Bedeutung, nämlich die, die er ihnen gibt.

Die Bedeutung des chronischen Schmerzes wird in engster Verbindung mit der zugrundeliegenden Krankheit erlebt, die die Situation des Kranken weitgehend bestimmt.

Wir werden im folgenden versuchen, diese Situation in den Begriffen der medizinischen Anthropologie zu umreissen. Ich beziehe mich dabei auf die Arbeiten von PLÜGGE (1956 a, 1956 b, 1957, 1958).

Durch und mit meinem Körper bin ich in der Welt, setze mich aktiv und passiv mit ihr auseinander. In gesunden Tagen bin ich mir der Mittlerrolle meines Körpers kaum bewusst, im Zustand des Wohlbefindens als Ausdruck des weitgehend unbemerkten amorphen Existierens des Leibganzen ist das Leibliche nur jener Punkt, von dem aus ich agiere, der mir das Ganz-in-der-Welt-sein-können ermöglicht.Mit der Krankheit wird das Erlebnis des Leiblichen relevant, der Leib als Brücke zur Welt wird nun selbst in diese mit einbezogen. Die Zustandsänderung der Leiblichkeit mag sich oft nur in einem allgemeinen diffusen Krankheitsgefühl, einem Missbefinden äussern oder aber in Organgefühlen, z.B. Magendruck, Koliken usw. konkretisierbar werden. Im Schmerz kommt es zur äussersten Konfrontation mit unserem Leib, ein Zustand, den PLÜGGE als relative Dissoziation von Ich und Leib umschreibt. Die schmerzende Hand erlebe ich in Distanz zu meinem Ich, obwohl sie unverändert meine eigene bleibt. In dieser ambivalenten Situation versuche ich mich - als Person - von dem schmerzenden Körperteil zurückzuziehen.

Die Einbeziehung des Leiblichen in den Erlebnisbereich schränkt gleichzeitig meine Weltzugewandtheit ein. Im Missbefinden verliert die Umgebung an Mannigfaltigkeit, an Kolorit. Es wird alles schwierig, erscheint langweilig oder lästig. Ähnlich, wenn nicht eine Störung des Allgemeinbefindens wie Schwäche, Müdigkeit, etc., sondern ein Organerlebnis, z.B. der Schmerz unsere Aktionsfreiheit einengt. PLÜGGE spricht von einer Schrumpfung des Innenraumes, der eine Reduktion des Aussenraumes parallel geht. Abdominales Völlegefühl, Luftnot, Beklemmungen und Schmerzen entziehen uns einen Teil unserer Gesamtfreiheit.

Mein Befinden ergibt sich nicht nur aus dem Umgang mit meinem Körper, z.B. mit dem kranken Herzen, meine Umwelt spielt immer mit. Durch sie wird rückwirkend das Verhältnis zu meinem Körper gewandelt. Ein Sänger oder Schauspieler verliert während seines Auftritts die vorher so quälenden Zahnschmerzen. Gegen Ende der Arbeitszeit verstärkt sich das fast vergessene Völlegefühl im Bauch. Von einem gewissen Stärkegrad ab engen leibliche Missempfindungen jedoch die Kommunikationsmöglichkeiten mit der Welt ein.

Eindringlich zeigen sich diese Verhältnisse beim Karzinomkranken, der nur geringe oder keine Schmerzen hat. Es liegt eine Stille über der körperlichen Erscheinung, die PLÜGGE mit der melancholischen Stimmung

einer Landschaft vergleicht. Beide Male handelt es sich um einen Eindruck des Beobachtenden, der durch etwas ausgelöst wird, das seinem tatsächlichen Wesen nach nicht beschreibbar ist. In diesem Stadium fragt der Kranke nicht mehr nach seiner Krankheit und ihrer Prognose. Vor der Krankheit dominierende Lebensbereiche verlieren an Bedeutung. Hinter dem Nicht-mehr-Fragen steht ein Nicht - mehr - Sorgen. Mit der Verwandlung des Leiblichen geht eine bestimmte Verwandlung der Weltbeziehungen einher. Mit zunehmender Krankheit zieht sich der Kranke aus der Welt und seinem Körper zurück, löst sich aus seinen Bindungen. Der Körper wird zur Hülle.

Aber auch hier ist die Krankheit nicht nur ein übermächtiger nivellierender Prozess, der in der Angleichung zwischen Persönlichkeit und Krankheit einem bestimmten Stiltypus der Krankheit zusteuert (Bürger - Prinz 1939). Immer bleibt die Krankheit Situation, der sich der Kranke beugen, gegen die er sich wehren, die er so oder so verarbeiten kann. Der Zwang der Situation, die körperliche Faktizität und die Bedeutung, die der Mensch der Situation beimisst, stehen sich gegenüber. Im Gegensatz zum Tier vermag er aus dem rein kreatürlichen Betroffensein herauszutreten und im Schritt zur exzentrischen Position (PLESSNER 1928) Distanz zu seinem eigenen Körper zu

gewinnen. Von hier aus wird die Relativierung der eigenen Leiblichkeit möglich, und lässt ihn das Verhältnis zu seiner Krankheit, der Umwelt und zu sich selbst neu bestimmen. Auf die Herausforderung der Krankheit antwortet er immer, wie auch die Antwort ausfalle, als Person.

Abschliessend möchte ich die Richtung andeuten, in welcher ich die Lösung des protektiven Konflikterlebnisses, insbesondere des chronischen Schmerzes beim Schwerkranken sehe. HOFSTÄTTER (1957) meint bei der Analyse des Begriffs " Soldatentum ", dass die Angst in engem Zusammenhang mit dem Problem des Vertrauens stehe, bzw. mit der zur Selbstverständlichkeit werdenden Einfügung in übergreifende soziale Strukturen. Diese sind für den Soldaten durch drei Begriffspaare bestimmt: Nation und Motivation des Kämpfers, die Gruppe der Gleichrangigen und die Kameradschaft, das hierarchische System und die Relation zwischen Autorität und Gehorsam. Das Erlebnis des reziproken Bezuges auf diese Strukturen stellt nach HOFSTÄTTER auch die Voraussetzung für die Bewältigung der Angst dar. Formuliert man allgemeiner, so kommt man zu folgendem, wie mir scheint, zentralen Ansatz: Weltbild und Motivation des Handelnden, soziale Gruppe der Nächsten und Kommunikation, Institutionen und Relation zwischen Autorität und Gehorsam. Weltbild,

soziale Gruppe und Institution bilden die Welt des Menschen, der als handelndes Wesen an ihrer ständigen Umbildung mitwirkt, in ihr seine Existenz gründet und im reziproken Bezug die Stabilität seines personhaften Lebens erlebt.

Krankheit gefährdet, wie PLÜGGE meint, einen Menschen in allen seinen Weltentwürfen. Dies umso mehr in einer Zeit, die die Schicksalhaftigkeit unseres Leibes offenbar nur mit Hilfe eines riesigen medizinischen und versicherungstechnischen Apparates bewältigen kann. Der natürliche Einbau der grossen biologischen Krisenereignisse, Geburt, Krankheit, Altern, Siechtum und Tod, in die Daseinsordnung misslingt. Die Ausklammerung aus dem praktischen Lebensvollzug und die Asylierung in Krankenhäusern, Siechen - und Altersheimen wird über alle vordergründigen medizinischen und sozialen Argumente hinweg zunehmend zur Methode der Wahl. Die existentielle Not des unheilbaren chronischen Schmerzkranken enthüllt die existentielle Begründung seiner Weltbezüge, sie zeigt, ob der Mensch sich nur in seine Umwelt " hineinformuliert " (BÜRGER - PRINZ 1951) und in der trügerischen Sicherheit des Aussen die Stabilität des Innen zu garantieren versucht, oder ob dieses Aussen in der erlittenen, verworfenen und bejahten Aneignung und Umformung die Personwerdung fundierte.

Wir gingen in unserer Untersuchung vom Schmerz als Teilfunktion des protektiven Systems aus.
Zusammenfassend stellen wir fest:
Die personale Verflechtung des protektiven Systems ist unreduzierbares Attribut menschlicher Existenz. Diesen Nachweis hoffe ich mit der vorliegenden anthropologischen Betrachtung, gegen die man im einzelnen Einwände machen kann, erbracht zu haben. Der Erregungszustand des protektiven Systems ist nicht nur abhängig von der Grösse des Schmerzes, sondern ebenso bestimmt vom Erleben der ganzen Situation und der subjektiven Reaktion auf das Kranksein. Deshalb wird umgekehrt durch das Morphin als spezifischem Antagonisten mit dem Schmerz zugleich auch das gesamte subjektive Befinden verändert. Das Verlangen nach dem Analgeticum erwächst nicht allein dem reinen Schmerz, sondern der Not des Augenblicks, in der sich das Leid, das dumpfe Gefühl der Bedrohung und die Ohnmacht des Ausgeliefertseins zum Appell an den Arzt steigern. Die Höhe und Zahl der verordneten Morphindosierung wird zwar wesentlich, aber nicht allein vom Schmerz bestimmt; in das Schmerzerlebnis gehen zahllose extra- und intrapersonale Faktoren mit ein, die sich im Einzelfall wohl nie analysieren lassen.

Die Toleranzentwicklung bei therapeutischer Opiatanwendung ist ein äusserst komplexes Geschehen und beim einzelnen Patienten in keiner Weise abzusehen.

Medikamentenwirkung, Krankheit, Therapie, Persönlichkeit und Umwelt greifen in vielfältiger Beziehung unübersehbar ineinander.Der chronische Schmerz ist jeder Bestimmung entzogen und in seiner Relation zur notwendigen Opiatdosis unkontrollierbar. Deshalb wird sich die Toleranzentwicklung gegenüber der analgetischen Wirkung des Morphins wohl nie am einzelnen Kranken quantitativ untersuchen lassen.

Umso nachdrücklicher sei abschliessend hervorgehoben, dass es trotz dieser komplizierten Verhältnisse unter massenstatistischen Bedingungen möglich ist, zu einer Aussage zu gelangen. Diese besteht in objektiver Hinsicht darin, dass dem Morphin ein nachweisbarer Toleranzeffekt zugehört und in subjektiver darin,wie wichtig das " Zur-Verfügung- haben " des Morphins ist.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

1.) Tierexperimentelle Bestimmungen der Toleranzentwicklung gegenüber dem analgetischen Effekt des Morphins sind mit den Verhältnissen bei therapeutischer Opiatanwendung nicht vergleichbar.

2.) Der Toleranzeffekt des Morphins beim chronischen Schmerzkranken ist nur unter massenstatistischen Bedingungen nachweisbar; im Einzelfall unterliegt die Toleranzentwicklung zahlreichen hemmenden wie fördernden Faktoren.

3.) Es werden an Hand von 185 Krankheitsverläufen mehrere die Toleranzentwicklung beeinflussende Faktoren statistisch erfasst und interpretiert.

4.) Abschliessend wird die Problematik der Toleranzentwicklung bei therapeutischer Opiatanwendung in Zusammenhang mit dem Sucht - und Schmerzproblem erörtert.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s:

Beecher, H.K. (1952): Experimental pharmakology and measurement of the subjektive response. Science (Lancaster) 116, 157.

Beecher, H.K. (1956) : Relationship of significance of wound to pain experienced. Amer.J.Med.Assoc. 161,1609

Bianchi, C.u.Franceschini, J. (1954) : Experimental observations on Haffner's method for testing analgesic drugs. Brit.J. Pharmacol 9, 280.

Bürger-Prinz, H. (1939) : Gedanken über die vitale Person. Der Nervenarzt 12, 503.

Bürger-Prinz,H. (1951 a) : Psychiatrie und Probleme der Umwelt. Studium Generale 4, 227.

Bürger-Prinz, H. (1951 b) : Über Bewusstsein und Unbewusstsein. Studium Generale 4, 429.

Buytendijk,F.I.J.(1948) : Über den Schmerz. Verlag Hans Huber,Bern, S. 7

Buytendijk,F.I.J. (1958): Mensch und Tier. Ein Beitrag zur vergleichenden Psychologie. Rowohlt Taschenbuch Verlag GmbH., Hamburg

Dodds,E.,W.Lawson,S.Simpson, P. Williams (1945) : Testing diphenyläthylamine compounds for analgesic action. J. Physiol. 104, 47

Gehler, A. (1950) : Der Mensch.Seine Natur und seine Stellung in der Welt. Athenäum-Verlag, Bonn, S. 12

Grünthal,E. (1953) : Untersuchungen über Gewöhnung und Entziehungserscheinungen bei Morphin und dessen Derivaten sowie über die Beeinflussung des Schmerzsinnes durch das vegetative Nervensystem.
Mschr.Psychiatr.
126, 284.

Herken,H.,Hoffmann,W. und Maibauer, D. (1956) : Aufhebung der Gewöhnung an Morphin und 3 oxy-N-methylmorphinan durch den Phenyldiallylessigsäureester des Diäthylaminoäthnanols.
Die Naturwissenschaften
43, 302.

Hofstätter,P.R. (1957): Psychologie.
Fischer Bücherei KG.,
Frankfurt a. M.

Jaspers, K. (1953) : Einführung in die Philosophie.
R. Piper Verlag, München.

Kant, I. (1790) : Kritik der Urteilskraft.
Verlag F. Meiner, Hamburg,
S. 238
Neu herausgegeben 1949.

Lewis, J. (1949) : The development of tolerance in rats to some new synthetic analgesics.
J. Pharmacol.Exper.Therap.
96, 31.

Matschulan, G. (1937): Jahresrhythmen in Entwicklung und Verlauf von Morphingewöhnung und-entwöhnung.
Arch.Exper.Path.u.Pharmacol.
186,113

Plessner, H.(1928) : Die Stufen des Organischen und der Mensch.
Berlin 1928.

Plügge, H. (1956 a) : Der Allgemeinzustand des Schwerkranken.
In Viktor v. Weizsäcker,
Festschrift zum 70. Geburtstag, Verlag Vandenhoeck &
Ruprecht, Göttingen, S. 86.

Plügge, H. (1957) : Zur Phänomenologie des Leib-Erlebens, besonders bei inneren Krankheiten.
Jahrbuch für Psychologie und Psychotherapie, Bd.5, S. 155.

Plügge, H. (1958) : Wohlbefinden und Missbefinden.
Psyche, S. 33.

Plügge, H. (1956 b) : Phänomenologische Voraussetzungen zur Therapie unheilbar Kranker.
Ärztliche Wschr.
II, 337.

Pohlisch, K. (1956): Tabak. Betrachtungen über Genuß- und Rauschpharmaka.
Thieme Verlag, Stuttgart.
Reihe: Arbeit und Gesundheit.

Sauerbruch, F. und Wenke, H. (1961) : Wesen und Bedeutung des Schmerzes.
Athenäum Verlag, Frankfurt a.M.

Schaumann, O. (1954) : Analgetica und protektives System.
Dtsch.med. Wschr.
b, 1571.

Schaumann, O. (1957): Morphin und morphinähnlich wirkende Verbindungen.
Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Ergänzungswerk.
Band XII. Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg.

Schrappe, O. (1959) : Die chronische Morphinintoxikation.
Fortschr.Neurol.
27, 354.

Schrappe, O.u.W.Berg (1959) : Toleranzentwicklung bei fortgesetzter therapeutischer Opiatanwendung.(Versuch einer quantitativen Erfassung).
Arzneimittel-Forsch.
9, 507.

Schrappe, O. (1958) : Zur Pathophysiologie und Klinik des Morphinismus.
Habilitationsschrift.

Schrappe, O., Burchard, J.M. u. Gehlken, K.(1959): Semiquantitative Bestimmung der körperlichen Gewöhnung ("physical dependence ") bei Morphin - und Methadon-Therapie.
Arch.Psychiatr.Z.Neurol.
199, 19.

Scott,,C.C.,Chen, K.K.
Kohlestead,K.G.
Robbins, E.B. und Israel,P.W.
(1947) : Further observations of the pharmacology of " Dolophine " (Methadon,Lilly).
J. Pharmacol.Exper.Therap.
91, 147.

Seevers,M.H. (1954) : Adaption to narcotics.
Fed.Proc.
13, 672.

Seevers,M.H. und Woods,L.A.
(1953) : The phenomena of tolerance.
Amer.J. ed.
74, 546.

Seifert, E. (1960) : Der Wandel im menschlichen Sommerverleten.
I.F. Lehmanns Verlag,
München.

Sollmann, T. (1924) : Studies of chronic intoxications on albino rats.
VII. Local anesthetics; morphine group; chlorac.
J.Pharmacol.Exper.Therap.
23, 449.

Sonnenschein, R.R.Ivy,A.C.
(1949) : Failure of oral antipyretic drugs to alter normal human pain threshold.
J.Pharmacol.Exper.Therap.
97, 308.

Tatum,A.L.,Seevers,M.H. und
Collins, K.H. (1939) : Morphine addiction and its physiological interpretation based on experimental evidences.
J.Pharmacol.Exper.Therap.
66, 447.

Tarp,P.A. (19[illegible] : The assessment of analgesic activity in new synthetic drugs.
Brit.J.Pharmacol.
[illegible], 213.

[illegible] (19[illegible] : Über den Sommer der Wiese.
[illegible]
[illegible]
[illegible]

Wikler, A. (1948): Reactions of chronic decorticated dogs during a cycle of addiction to methadon. Fed.Proc. 7, 265.

Wikler,A. und Frank, K.(1947): Tolerance and physical dependance in intact and chronic spinal dogs during addiction to 10820 (4-4-diphenyl-6-dimethylamino-heptanone-3). Fed.Proc. 6, 384.

Wikler,A.,Pescor,M.I.a.o.)1952) : Effects of frontal lobotomy on the morphine abstinence syndrome in man; an experimental study. Arch.Neurol.Psych. 67.

Wolff, H.G. u. Wolf,S.(1948) : Pain. Springfield, Thomas.

Zirm,K.L. u. Pangratz, A. (1959) : Zur Wirkung des Pyridin-3-Carbonsäurebisesters des Morphins als Analgeticum. Arzneimittelforschung 9, 511.

Herrn Prof. Dr.Bürger-Prinz danke ich für die Überlassung des Themas.
Herrn Dozent Dr. Schrappe danke ich für Rat und Hilfe, die er mir bei meiner Arbeit gewährte.
Herrn Prof.Dr.Beckermann(Allgemeines Krankenhaus Hamburg-Heidberg) möchte ich für die Erlaubnis danken,Krankengeschichten seiner Klinik auswerten zu dürfen.

L e b e n s l a u f :

- - - - - - - - - - - - - -

Ich wurde am 19.4. 1930 als Sohn des Apothekers Adolf Berg und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Köchling zu Hagen/Westfalen geboren. Von 1936 bis 1940 besuchte ich die Volksschule in Hagen-Eckesey und anschliessend die Oberschule für Jungen in Hagen, wo ich am 7. März 1950 die Reifeprüfung ablegte. Nach 5 - jähriger Ausbildung als Apotheker bestand ich im Mai 1955 vor dem Prüfungsausschuss der Universität Münster das pharmazeutische Staatsexamen. Unmittelbar danach nahm ich das Studium der Medizin auf. Nach insgesamt 3 vorklinischen Semestern in Münster und in Tübingen - in Tübingen legte ich im Oktober 1956 die ärztliche Vorprüfung ab - studierte ich je zwei Semester in Freiburg, Hamburg und Münster. An letzterer Universität beendete ich das Medizinstudium mit der ärztlichen Prüfung im Januar 1960. Seit April 1960 arbeite ich als Medizinalassistent am Allgemeinen Krankenhaus in Hagen. Nach 10 -monatiger Ausbildung auf der internen Abteilung bin ich zur Zeit auf der chirurgischen Abteilung des Hauses tätig.

Druck: Photo-Copie GmbH Hamburg 1